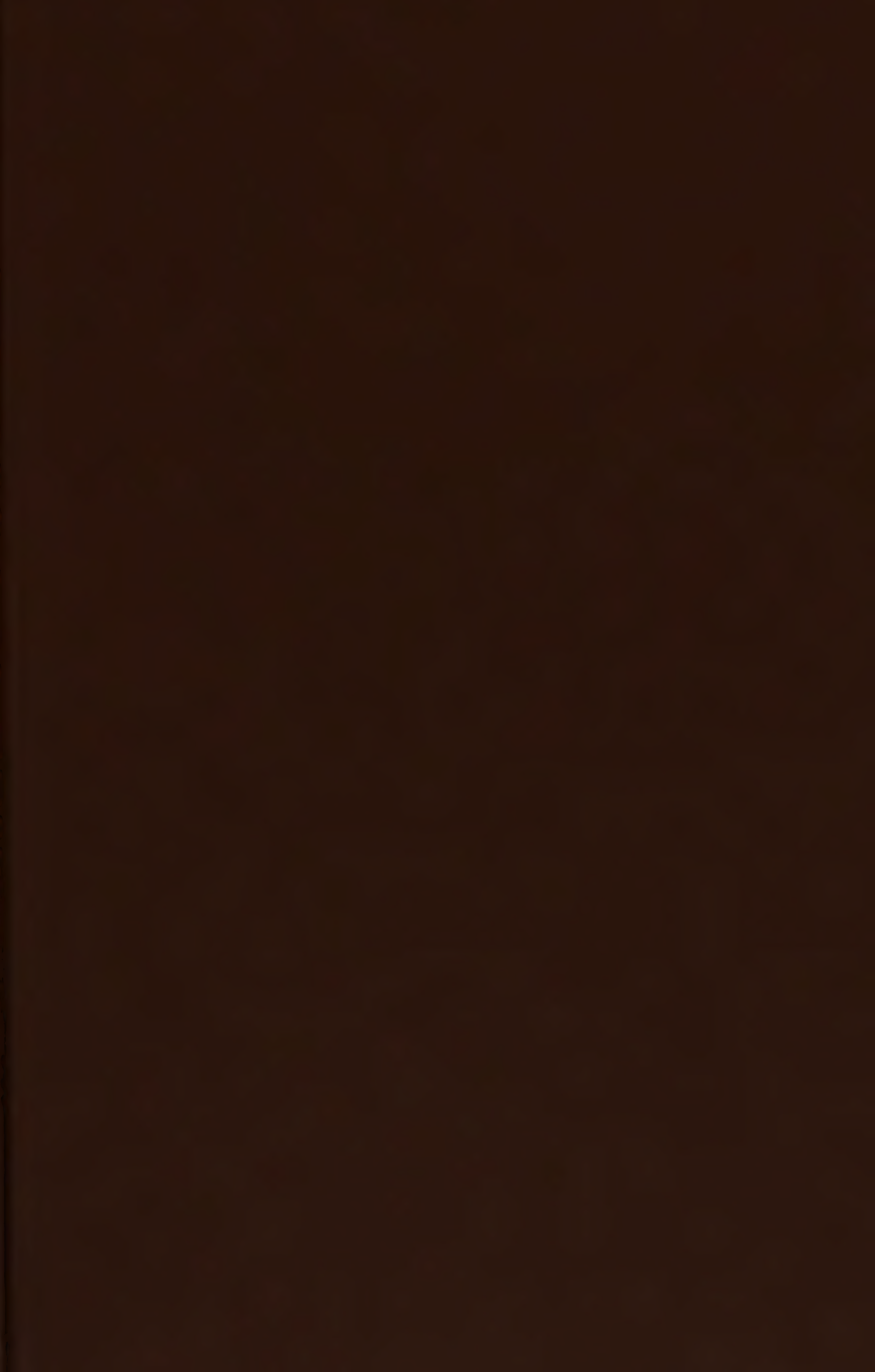
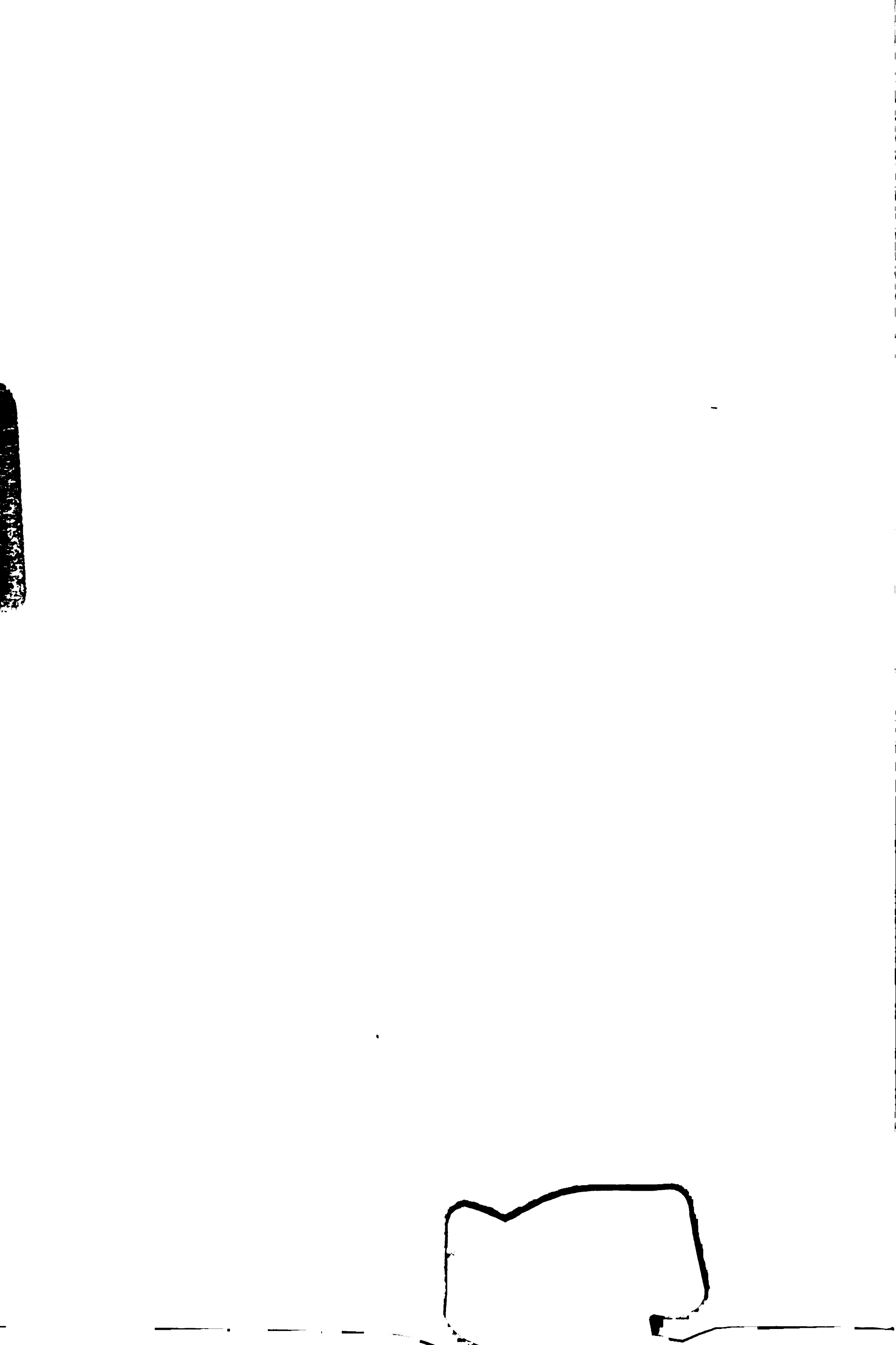






ERGEBNISSE

DER

ALLGEMEINEN PATHOLOGIE

UND

PATHOLOGISCHEN ANATOMIE

DES

MENSCHEN UND DER TIERE.

BEARBEITET VON

E. ALBRECHT, HALLE; M. CASPER, HÖCHST; F. CHVOSTEK, WIEN; W. COHNSTEIN, BERLIN; W. P. DUNBAR, HAMBURG; C. J. EBERTH, HALLE; H. EPPINGER, GRAZ; G. FRANK, WIESBADEN; J. HONL, PRAG; FR. KRAUS, GRAZ; L. KREHL, JENA; E. LANG, WIEN; O. LUBARSCH, ROSTOCK; R. PALTAUF, WIEN; E. PEIPER, GREIFSWALD; H. PREISZ, BUDAPEST; G. RICKER, ROSTOCK; J. SCHÄFFER, BRESLAU; H. SCHMAUS, MÜNCHEN; M. B. SCHMIDT, STRASSBURG; R. STERN, BRESLAU; A. STOSS, MÜNCHEN; K. ULLMANN, WIEN; M. WELLNER, PRAG.

HERAUSGEGEBEN VON

O. LUBARSCH UND **R. OSTERTAG**

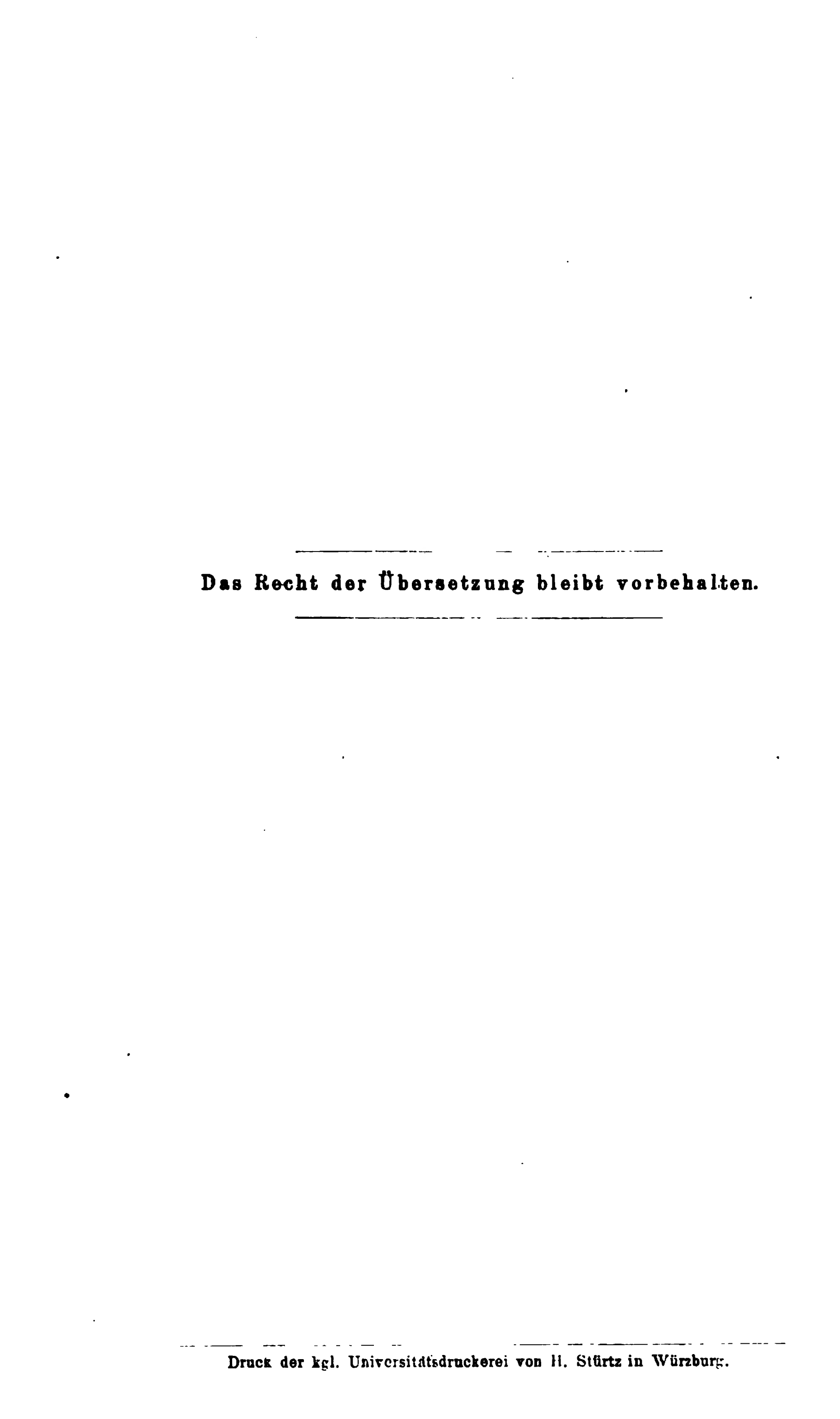
A. O. PROFESSOR DER PATHOL. ANATOMIE AN DER UNIVERSITÄT ROSTOCK

PROFESSOR DER HYGIENE AN DER TIERÄRZTLICHEN HOCHSCHULE IN BERLIN.

DRITTER JAHRGANG: 1896.

I. ALLGEMEINE ÄTIOLOGIE: A. ÄUSSERE KRANKHEITSURSACHEN. B. INNERE KRANKHEITSURSACHEN. **II. ALLGEMEINE PATHOLOGISCHE MORPHOLOGIE UND PHYSIOLOGIE.** A. STOFFWECHSEL-PATHOLOGIE, B. PATHOLOGIE DER ZELLE, C. PATHOLOGIE DER CIRKULATION, D. PATHOLOGIE DER ERNÄHRUNG.

WIESBADEN.
VERLAG VON J. F. BERGMANN.
1897.



Druck der kgl. Universitätsdruckerei von H. Stürtz in Würzburg.

Vorwort.

Indem wir hiermit den dritten Jahrgang der Öffentlichkeit übergeben, heben wir hervor, dass es unser Hauptbestreben gewesen ist, alle noch vorhandenen Lücken der bisher erschienen Bände auszufüllen und das begonnene Werk fortzusetzen. Wir hoffen dadurch, auch den Anforderungen einer anspruchsvolleren Kritik gerecht geworden zu sein und in den jetzt vorliegenden sämtlichen Bänden eine fast vollständige Zusammenstellung des Lehrgebäudes unserer Wissenschaft erreicht zu haben.

Rostock und Berlin, im Oktober 1897.

O. Lubarsch. R. Ostertag.

Inhalts-Verzeichnis.

I. Allgemeine Ätiologie.

A. Äussere Krankheitsursachen.

II. Allgemeine pathologische Morphologie und Physiologie.

A. Stoffwechsel-Pathologie.

B. Pathologie der Zelle.

C. Pathologie der Cirkulation.

D. Pathologie der Ernährung.

I. ALLGEMEINE ÄTIOLOGIE.

A. ÄUSSERE KRANKHEITSURSACHEN.

1. Trauma als Krankheitsursache.

Von

R. Stern, Breslau.

Litteratur.

1. W. Asher, Das Krankheitsbild des traumatischen Diabetes vorwiegend vom forensischen Standpunkt. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen. Bd. XIII u. IX. 1894/95.
2. Bawli, Syringomyelie und Trauma. Inaug.-Diss. Königsberg 1896.
3. Bernhardt, Zur Lehre von der traumatischen Tabes Monatsschrift für Unfallheilkunde. 1895.
4. Bernheim, Die Lehre von den Hirngeschwülsten in forensischer Beziehung. Friedreichs Blätter f. gerichtl. Med. 1890. (Enthält Citate aus verschiedenen älteren Autoren über traumatische Entstehung der Geschwülste.)
5. R. Bernstein, Über die durch Kontusion und Erschütterung entstehenden Krankheiten des Herzens. Zeitsch. f. klin. Med. Bd. 29. 1896.
6. Biggs, Society of the alumns of the Bellevue Hospital, citiert nach Bulletin médical. 26 mars 1890.
7. Bikeles, Zur patholog. Anatomie der Hirn- und Rückenmarks-Erschütterung. Arbeiten aus dem Institut f. Anatomie u. Physiologie des Centralnervensystems an der Wiener Universität. Herausgegeben von Prof. Obersteiner. Wien 1895.
8. Birch-Hirschfeld, Verhandl. d. Leipz. med. Gesellschaft v. 30. Juni 1896, ref. von Dumstrey. Monatsschr. f. Unfallheilkunde. 1896. Nr. 8.
9. Buol und Paulus, Meningitis tuberculosa nach Kopftrauma. Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte. 1896. Nr. 23.
10. Chauffard, Pathogénie des pleurésies traumatiques. Semaine méd. 1896. Nr. 11.
11. Demuth, Beiträge zur Lehre von der Kontusionspneumonie. Münch. med. Wochensch. 1888.
12. Doeplitz, Beitrag zur Kasuistik der bösartigen Geschwülste. Monatsschr. f. Unfallheilkunde. 1896. Nr. 6.

13. Dorst, Über die Bedeutung der Hämatome bei der Entwickelung von Infektionen. (Aus dem Tavelschen Laboratorium in Bern.) Ref. Centralbl. f. Bakteriol. 1. Abt. Bd. XX. S. 538. 1896.

14. W. Ebstein, a) Beiträge zur Lehre von der traumatischen Leukämie. Deutsche med. Wochenschr. 1894.
b) Zur Lehre von der traumatischen Leukämie. Die Praxis. 1896.

15. Derselbe, Traumatische Neurose und Diabetes mit besonderer Berücksichtigung des Unfallversicherungsgesetzes. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 54. 1895.

16. Derselbe, Trauma und Magenerkrankungen mit besonderer Rücksichtnahme auf das Unfallversicherungsgesetz. Ibid.

17. Epstein, Über innere Erkrankungen des Intestinaltraktus, speziell des Darmes, nach Unterleibstraumen. Inaug.-Diss. Leipzig 1894.

18. A. Eulenburg, Verein für innere Medizin in Berlin. Ref. Deutsch. med. Wochenschr. 1895. Vereinsbeilage Nr. 17. Vergl. ibid. die Bemerkungen von Bernhardt in der Diskussion.

19. Gebele, Über die Ätiologie der akuten spontanen Osteomyelitis und ihrem Zusammenhang mit Traumen. Inaug.-Diss. München 1896.

20. Gockel, Über die traumatische Entstehung des Carcinoms mit besonderer Berücksichtigung des Intestinaltraktus. Archiv f. Verdauungskrankheiten. Bd. II. 1896.

21. Goltz, Wanderversammlung der südwestdeutschen Neurologen etc. Ref. neurolog. Centralblatt. 1892. S. 390.

22. Grandmaison, Des myélites traumatiques à évolution lente. La méd. moderne. 1895. Nr. 103.

23. H. Gudden, Zur Ätiologie und Symptomatologie der progressiven Paralyse mit besonderer Berücksichtigung des Traumas etc. Arch. f. Psychiatrie. Bd. 26. 1894.

24. Guder, Über den Zusammenhang zwischen Trauma und Tuberkulose. Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Medizin. Bd. VIII u. IX. 1894/95.

25. Gutzler, Über die Bedeutung des Traumas in der Ätiologie der multiplen Sklerose. Inaug.-Diss. Strassburg 1895. Ref. neurolog. Centralbl. 1896. Nr. 12.

26. L. Heidenhain, Über die Entstehung von Herzfehlern durch Quetschung des Herzens. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. 41. 1895.

27. M. Heimann, Über einen Fall von Endocarditis mitralis traumatica etc. Inaug.-Diss. Berlin 1896.

28. A. Henle, a) Beitrag zu der Lehre von den traumatischen Erkrankungen der Wirbelsäule. Arch. f. klin. Chir. Bd. 42. 1895.
b) Hämatomyelie, kombiniert mit traumatischer Spondylitis. Mitteilungen a. d. Grenzgebieten d. Med. u. d. Chir. Bd. I. 1896.

29. Hitzig, Über traumatische Tabes und die Pathogenese der Tabes im allgemeinen. Sep.-Abdruck aus d. Festschr. der Fakultäten zur 200jähr. Jubelfeier der Universität Halle. Berlin 1894.

30. Hochhaus, Beiträge zur Pathologie des Herzens. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 51. 1893.

31. v. Jaksch, Verhandlungen des XIII. Kongresses f. inn. Med. 1895.

32. C. Kaufmann, Die traumatische Knochen- und Gelenk-Tuberkulose in ihren Beziehungen zur Unfallpraxis. Monatsschr. f. Unfallheilkunde. 1895.

33. Th. Kocher und E. Tavel, Vorlesungen über chirurg. Infektionskrankheiten. I. Teil. Basel u. Leipzig 1895.

34. L. Krehl, Über wandernde Neuritis nach Verletzungen. Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. d. Chir. Bd. I. 1896.

35. W. Kruse in C. Flügge, Die Mikroorganismen. 3. Aufl. Leipzig 1896. S. 337.

36. H. Kümmell, a) Verhandlungen der 64. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte. Halle 1891.
b) Über die traumatischen Erkrankungen der Wirbelsäule. Deutsche med. Wochenschr. 1895.

37. Lexer, Experimente über Osteomyelitis. XXV. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Berlin 1896.
38. v. Leyden, Ein Fall von ulceröser Endokarditis. Charité-Annalen 1894.
39. Litten, Über die durch Kontusion erzeugten Erkrankungen der Brustorgane mit besonderer Berücksichtigung der Kontusionspneumonie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. V. 1882.
40. Löwenthal, Über die traumatische Entstehung der Geschwülste. Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. 49. 1894.
41. Luckinger, Über traumatische Endokarditis. Münch. med. Wochenschr. 1893.
42. Mauclaire und Barozzi, Tuberculose et traumatisme. Rev. analyt. et crit. Revue de Tuberculose. T. III. 1895.
43 E. Mendel, „Der Fall N." Deutsche med. Wochenschr. 1896.
44. F. Mendel, Über das Vorkommen der alimentären Glykosurie bei Neurosen etc. Inaug.-Diss. Würzburg 1896.
45. Mies, Zwei Fälle von Syringomyelie nach Eindringen eines Zinksplitters in den rechten Daumen. Münch. med. Wochenschr. 1896. Nr. 19.
46. Friedr. Müller, Untersuchung über die physiologische Bedeutung und die Chemie des Schleimes der Respirationsorgane. Sitzungsber. d. Gesellsch. z. Beförd. d. ges. Naturwissenschaften zu Marburg. 1896. Nr. 6.
47. Kurt Müller, Über Nephrolithiasis nach Rückenmarksverletzungen. Arch. f. klin. Chir. Bd. 50. 1855.
48. H. Oppenheim, „Der Fall N." Ein weiterer Beitrag zur Lehre von den traumatischen Neurosen u. s. w. Berlin 1896.
49. J. Riedinger, Über Herzaffektionen nach Unfällen. Monatsschr. f. Unfallheilkunde. 1894.
50. A. Sänger, Die Beurteilung der Nervenerkrankungen nach Unfällen. Stuttgart 1896. Vergl. auch den Vortrag von Jessen und die sich anschliessende Diskussion. Ärztlicher Verein zu Hamburg. Ref. Vereins-Beilage der Deutschen med. Wochenschr. 1896. Nr. 18.
51. Sanitätsberichte über die k. preuss. Armee etc. für den Berichtszeitraum vom 1. April 1890 bis 31. März 1892, bearbeitet von der Medizinal-Abteilung des k. preuss. Kriegsministeriums. Berlin 1895.
52. P. Schuster, Trauma und Hirnabscess. Ärztl. Sachverst.-Ztg. 1896. Nr. 10.
53. Spengler, Über Fussgelenk- und Fusswurzel-Tuberkulose. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. 44. 1896.
54. R. Stern, Über periodische Schwankungen der Hirnrinden-Funktionen. Arch. f. Psychiatrie. Bd. 27. 1895.
55. Derselbe, Über traumatische Entstehung innerer Krankheiten. H. I. Krankheiten des Herzens und der Lungen. Jena 1896.
56. v. Strümpell, Über die Untersuchung, Beurteilung und Begutachtung von Unfallkranken. Münch. med. Wochenschr 1895 (auch separat erschienen).
57. Derselbe, Zur Ätiologie der Diabetes mellitus und der sogen. alimentären Glykosurie. Sektion f. inn. Med. d. 68. Versamml. deutsch. Naturf. u. Ärzte. 1896. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1896. Vereins-Beilage Nr. 28.
58. Thiem, Unter welchen Voraussetzungen dürfen Knochenhaut- und Knochenmarkentzündungen als Folgen eines Unfalles gelten? Monatsschr. f. Unfallheilkunde. 1894.
59. Derselbe, Beitrag zur Entstehung von Rückenmarks-Erkrankungen nach peripheren Verletzungen. Samml. klin. Vortr. Nr. 149. Leipz. 1896. (Im Auszug auch mitgeteilt Monatsschr. f. Unfallheilkunde. 1896.).
60. Unverricht, Akromegalie und Trauma. Münch. med. Wochenschr. 1895.
61. P. Wagner, Über traumatische Hydronephrose. Berliner Klinik. H. 72. 1894. (Siehe auch Centralbl. f. Krankh. d. Harn- u. Sexual-Organe. Bd. VII.)
62. Walz, Die traumatische Paralysis agitans. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. 3. Folge. Bd. XII. 1896.
63. A. Westphal, Über einen Fall von traumatischer Myelitis. Arch. f. Psychiat. Bd. 28. 1896.
64. Ziegler (München), Über die Beziehungen der Traumen zu den malignen Geschwülsten. Münch. med. Wochenschr. 1895.

Die ursächlichen Beziehungen zwischen Trauma und Krankheit haben in neuester Zeit infolge der in mehreren europäischen Staaten eingeführten Unfallversicherungs-Gesetzgebung, grosse praktische Bedeutung erlangt. Das reiche Beobachtungsmaterial von Unfallverletzten, das jetzt zu ärztlicher Begutachtung gelangt, hat unsere Kenntnisse über die Folgezustände traumatischer Einwirkungen bereits erheblich erweitert. Man hat neuerdings begonnen, die Bearbeitung der einschlägigen medizinischen Fragen unter dem Namen „Unfallheilkunde" zusammenzufassen. Allerdings unterliegt es keinem Zweifel, dass das mit diesem Worte gekennzeichnete Arbeitsgebiet nicht als eine neu geschaffene oder für sich zu betreibende Spezialwissenschaft zu betrachten ist. Doch liess das umfangreiche litterarische Material bald eine Sammlung in speziell diesen Fragen gewidmeten Zeitschriften wünschenswert erscheinen. Es existieren deren bereits drei: *die Monatsschrift für Unfallheilkunde* [seit 1894 erscheinend, seit 1896 im Verlage von Vogel in Leipzig), die *ärztliche Sachverständigenzeitung* (seit 1895, Verlag von Schötz in Berlin) und das *Archiv für Unfallheilkunde, Gewerbehygiene und Gewerbekrankheiten* (seit 1896 im Verlag von Enke in Stuttgart) beschäftigen sich, die erstgenannte ausschliesslich, die beiden anderen vorwiegend mit dieser Aufgabe.

Will man das Trauma als Krankheitsursache würdigen, so ist zunächst hervorzuheben, dass ein unmittelbarer Kausalzusammenhang im allgemeinen nur zwischen dem Trauma und den durch dasselbe geschaffenen Verletzungen besteht. Die Krankheiten, die sich an die Verletzung anschliessen, sind meist nicht mehr notwendige Folgen des Traumas allein, sondern hängen ausserdem noch von der Beschaffenheit des betroffenen Organismus („individuelle Disposition") und von äusseren Einflüssen ab. Wieviel im Einzelfall bei der Entstehung einer Krankheit dem Trauma an sich, wieviel der individuellen Disposition und äusseren Einflüssen zugeschrieben werden muss, lässt sich oft genug weder durch klinische Beobachtung, noch durch pathologisch-anatomische Untersuchung mit Sicherheit feststellen. Das Trauma ist nur eine von mehreren zusammenwirkenden Ursachen, sehr oft sogar überhaupt nicht als eigentliche Ursache, sondern nur als auslösendes Moment anzusehen.

Es würde selbstverständlich hier zu weit führen, wollte ich den Einfluss des Traumas auf die Entstehung der Krankheiten aller einzelnen Organe besprechen oder gar auf die historische Entwickelung der hierauf bezüglichen medizinischen Anschauungen eingehen. Vielmehr muss ich mich darauf beschränken, die neueren Ergebnisse auf diesem Gebiete, soweit sie allgemein pathologisches Interesse haben, kurz zusammenzufassen[1]). Die auf

1) Doch sind auch solche einschlägige Arbeiten, die speziell klinisches Interesse haben, im Litteratur-Verzeichnis mit aufgeführt.

diesem Gebiete während der letzten Jahre erzielten Fortschritte betreffen meist Krankheiten innerer Organe.

1. Entzündliche und degenerative Prozesse.

Ich fasse hier entzündliche und degenerative Vorgänge zusammen, einmal, weil sie thatsächlich sehr oft gemeinsam als Folgen des Traumas auftreten, zweitens, weil sich für viele Fälle, in denen der Kausalzusammenhang zwischen Trauma und Krankheit lediglich durch klinische Beobachtung bewiesen oder doch wahrscheinlich gemacht wird, nicht mit Sicherheit entscheiden lässt, welcher Art die pathologisch-anatomischen Vorgänge sind.

Hier ist zunächst ein in den letzten Jahren neu aufgestelltes Krankheitsbild zu erwähnen, dessen Kenntnis wir erst der genauen Beobachtung der Folgen von Unfallverletzungen verdanken: die traumatische Spondylitis. Kümmell (36) hat diese Krankheit zuerst beschrieben. Das veranlassende Trauma kann die Wirbelsäule entweder direkt treffen oder ein Zusammenknicken des Oberkörpers und damit eine Quetschung von Wirbelkörpern hervorrufen. Die oft heftigen Schmerzen, welche nach dem Unfall eintreten, verschwinden nach einigen Tagen; die Patienten können längere Zeit ihrem Berufe wieder nachgehen. Nach Wochen oder Monaten, in einem Falle Kümmells sogar erst nach 1½ Jahren völligen Wohlbefindens treten dann von neuem in der betroffenen Wirbelpartie Schmerzen auf. Oft stellen sich Neuralgien im Bereiche einzelner Interkostalnerven, Motilitätsstörungen in den unteren Extremitäten, Unsicherheit des Ganges ein, und meist lässt sich neben einer deutlichen Kyphose ein Gibbus nachweisen, der bei direktem Druck und bei Stoss in der Richtung der Längsachse der Wirbelsäule empfindlich ist.

Der Sitz der Erkrankung war in den Kümmellschen Fällen meist die Brustwirbelsäule. Ob eine durch das Trauma veranlasste Wirbelfraktur in allen Fällen anzunehmen ist, lässt Kümmell unentschieden, hält es jedoch bei vielen derselben für sehr wahrscheinlich. Die betroffenen Wirbel werden durch das Trauma in ihrer Ernährung so gestört, dass es zu einer Erweichung und fortschreitenden Druckschwund derselben kommt: rarefizierende Ostitis.

Pathologisch-anatomische Erfahrungen scheinen bisher noch nicht vorzuliegen. Während in den Fällen Kümmells der Prozess bei geeigneter Behandlung (durch Stützapparate, Suspension u. dgl.) zum Stillstande, mitunter sogar zur Heilung kam, berichtete Henle (28) aus der Mikuliczschen Klinik über Fälle von progredientem Verlauf, die sich auch z. T. noch in anderer Hinsicht von denjenigen Kümmells unterschieden. Henle vermutet, dass bei der Entstehung der Krankheit auch nervöse Einflüsse seitens des gleichzeitig beschädigten Rückenmarks in Frage kämen und erinnert

u. a. an experimentelle Beobachtungen von Goltz (21): Bei Tieren, denen umfangreiche Abschnitte des Rückenmarks entfernt waren, erwiesen sich die Knochen der Wirbelsäule als auffällig morsch.

An dieser Stelle sei auch bald einer von Kurt Müller (47) beschriebenen vermeintlichen Folge-Erscheinung von Wirbelsäulen-, bezw. Rückenmarks-Verletzungen gedacht, der Nephrolithiasis. Müller beobachtete auf der Hallenser chirurgischen Klinik zehn Fälle von Nierensteinbildung nach Wirbelfrakturen, von denen acht zur Sektion kamen und beiderseitige Steinablagerung im Nierenbecken zeigten. Als wahrscheinliche Ursache nimmt Müller eine „akute nekrotisierende Nephritis" an, die ihrerseits als trophische Störung in Folge der Rückenmarks-Läsion auftrete. „Das abgestorbene durch den Harn fortgeschwemmte Stroma, die Cylinder bilden das Gerüst, in dem sich die im alkalischen Harn suspendierten Sedimente ablagern." Zur Stütze dieser Anschauung führte Müller einen Tierversuch aus, in dem er wenige Wochen nach einer unter aseptischen Kautelen vorgenommenen Rückenmarks-Zerquetschung ausgedehnte Nieren-Verfettung mit Albuminurie eintreten sah.

Indes ist zunächst abzuwarten, ob die Beobachtung Müllers über den Kausalzusammenhang zwischen Wirbel-Verletzungen und Nephrolithiasis weitere Bestätigung findet. Sollte sie sich als richtig erweisen, so ist doch die von ihm gegebene Erklärung als sehr zweifelhaft zu betrachten. Die Gründe, durch die er die ätiologische Bedeutung einer aus der Blase aufsteigenden infektiösen Entzündung — wie sie nach Wirbelverletzungen so häufig eintritt — abzuschwächen sucht, können als genügend nicht angesehen werden.

Wichtig für die traumatische Entstehung von degenerativen Prozessen im Centralnervensystem sind die experimentellen Beobachtungen von Bikeles (7). Die Untersuchung des Centralnervensystems von Meerschweinchen, welche eine Reihe von Schlägen gegen den Kopf erhalten hatten und einige Tage später getötet wurden, ergab ausgebreitete und hochgradige Degenerationen infolge von Markscheidenzerfall (mittelst der Marchischen Methode nachgewiesen). Derartige Veränderungen lassen sich durch die meisten anderen Untersuchungsmethoden nicht erkennen und geben möglicherweise die anatomische Grundlage für manche gewöhnlich als „funktionell" betrachtete nervöse Folgezustände von Traumen des Gehirns und Rückenmarks ab.

Auch in den gewöhnlich als traumatische Myelitis bezeichneten Fällen können die anatomischen Veränderungen, wenigstens in der ersten Zeit nach dem Trauma, ausschliesslich degenerativer Natur sein, wie unter andern aus einer Beobachtung von A. Westphal (63) hervorgeht. Er fand in einem, am siebenten Tage nach einem schweren Trauma letal verlaufenen Falle verschiedene parenchymatöse Veränderungen an den Nervenfasern und

Ganglienzellen der betroffenen Rückenmarkspartie ohne Veränderungen der Blutgefässe oder des interstitiellen Gewebes.

Während in derartigen akut verlaufenen Fällen der ursächliche Zusammenhang zwischen Trauma und Krankheit keinem Zweifel unterliegt, ist derselbe viel schwerer festzustellen bei den chronischen Erkrankungen des Rückenmarks. Gerade hier haben mehrere Arbeiten der letzten Jahre dem Trauma eine grössere Rolle einzuräumen versucht. Der Einfluss traumatischer Einwirkungen auf die Entstehung chronischer Myelitis ist anerkannt, obwohl zuweilen im Einzelfall schwer zu erweisen. Noch neuerdings beschrieb Grandmaison (22) Fälle von ganz langsam sich entwickelnder Myelitis nach Kontusionen des Rückenmarks.

Von anderen Rückenmarkskrankheiten ist an erster Stelle die Syringomyelie zu nennen. Bawli (2) hat jüngst in einer sorgfältigen, unter Nauwercks Leitung angefertigten Arbeit diejenigen Fälle aus der Litteratur zusammengestellt, in denen die Krankheit mit Wahrscheinlichkeit auf ein Trauma zurückzuführen war. Er teilt selbst einen neuen derartigen Fall mit, dessen traumatische Entstehung nach dem klinischen Verlauf und dem anatomischen Befunde als sicher bezeichnet werden darf. Unter 267 Fällen der Litteratur, in denen sich anamnestische Angaben fanden, war in 29 Fällen, d. h. in fast 11 % ein Trauma vorangegangen. Noch grösser wird dieser Prozentsatz, wenn man die Syringomyelie als erworbene Krankheit von der auf kongenitale Anomalien zurückzuführenden Hydromyelie trennt, was jedoch vorläufig nur teilweise möglich ist. In mehreren der traumatischen Fälle fanden sich bei der Sektion alte Wirbelfrakturen, Trübungen und Verwachsungen der Rückenmarkshäute. Die Wand der Höhle wird wie bei der nichttraumatischen Syringomyelie meist von einer mehr oder minder mächtigen Gliawucherung gebildet. Für die Annahme, dass ein traumatisch angeregtes Gliom durch nachträglichen Zerfall zur Syringomyelie führen könne, liegen nach Bawli bisher keine stützenden Beobachtungen vor. Vielmehr scheint in den bisher beobachteten Fällen das Trauma dadurch, dass es zu Blutungen in die Rückenmarks-Substanz[1]) und zur Nekrose der letzteren führte, die Höhlenbildung hervorgerufen haben.

Weit unsicherer als die Entstehung der Syringomyelie infolge von starken, die Wirbelsäule bezw. das Rückenmark treffenden Erschütterungen und Verletzungen ist ihre Entstehung aus peripheren Verletzungen. Eulenburg (18) hält es für wahrscheinlich, dass ein von ihm begutachteter Fall von Syringomyelie auf ein Trauma, das zum Bruch des linken Radius führte, zurückzuführen sei. Mit Recht hat Bernhardt (18) in der Diskussion über diesen Fall hervorgehoben, dass die Krankheit wahrscheinlich

---

[1]) Die Hämatomyelie selbst bespreche ich hier nicht, weil es sich dabei um eine unmittelbare Folge der Verletzung handelt.

schon vor dem Trauma bestanden und das Zustandekommen der Fraktur begünstigt hatte. Ebenso fraglich ist der Kausalzusammenhang in zwei Fällen von Mies (45), in denen sich Syringomyelie nach Eindringen eines Zinksplitters in den Daumen entwickelt hatte.

Die Vorstellung, dass eine ascendierende Neuritis zur Entstehung von Rückenmarkskrankheiten infolge von peripheren Traumen führen könnte, hat auch für andere Krankheiten neuerdings Unterstützung gefunden. So führt C. Thiem (59) einen von ihm beobachteten Fall von Poliomyelitis anterior chronica auf eine aufsteigende Neuritis des Nervus ulnaris — dessen Gebiet von dem Trauma betroffen worden war — zurück. Allerdings ist hervorzuheben, dass die ascendierende Neuritis wahrscheinlich stets auf Infektion beruht. Hierfür sprechen einmal experimentelle Untersuchungen, andererseits auch klinische Beobachtungen. In den meisten derartigen Fällen handelt es sich um offene, nicht aseptisch verlaufene Verletzungen. Dies gilt z. B. auch von den noch neuerdings durch Krehl (34) mitgeteilten Beobachtungen „über wandernde Neuritis nach Verletzungen."

Ziemlich zweifelhaft ist bisher die Rolle, die dem Trauma in der Ätiologie der Tabes dorsalis zugeschrieben wird. Hitzig (29) hat vor Kurzem das vorhandene Material einer Kritik unterzogen und aus Erbs und eigenen Beobachtungen vervollständigt. Er findet im ganzen nur elf brauchbare Fälle. Wenn auch nicht zugestanden werden könne, dass es für die traumatische Tabes ein charakteristisches Krankheitsbild gebe und wenn auch nicht zu erweisen sei, dass die ersten Erscheinungen ausnahmslos in dem verletzten Körperteil beginnen, so bleibe doch auch der strengsten Kritik gegenüber immerhin eine Anzahl von Fällen unzweifelhafter Tabes übrig, bei denen sich eine andere Ätiologie als Trauma allein oder Trauma in Verbindung mit Erkältung nicht auffinden lasse. Es frägt sich übrigens, ob Hitzig Recht hat, wenn er alle Fälle eliminieren zu müssen glaubt, bei denen eine vorangegangene syphilitische Infektion nicht mit Sicherheit auszuschliessen ist. Denn das Trauma allein kann doch wohl schwerlich Tabes erzeugen; es gehört eine „individuelle Disposition", die wir noch nicht kennen, dazu. Da nun bei bestehender Syphilis ein Trauma spezifische Erkrankungen an dem Orte seiner Einwirkung „provozieren" kann, so ist die Möglichkeit nicht in Abrede zu stellen, dass Analoges auch für parasyphilitische Affektionen — im Sinne Fourniers — gilt. So gelangt auch Gudden (23), der neuerdings die Rolle des Traumas in der Ätiologie der progressiven Paralyse auf Grund des reichen Materials der Berliner psychiatrischen Klinik studiert hat, zu der Annahme, „dass in der Mehrzahl der Fälle für die Entstehung der traumatischen Paralyse, abgesehen von dem Trauma noch eine besondere Disposition des Individuums vorausgesetzt werden muss, wie sie in erster Linie durch die Heredität und durch die Acquisition der Lues geliefert wird." Jedenfalls wird man Hitzig darin beistimmen müssen, dass

zur endgültigen Entscheidung der Frage nach der Existenz einer traumatischen Tabes ein weit grösseres Material als das bisher vorliegende notwendig ist. Auf diesem Standpunkte steht auch Bernhardt (3), der ein weiteres Beispiel „traumatischer Tabes„ beibringt und zwei neue Fälle eines irischen und eines amerikanischen Autors citiert.

Auch für die multiple Sklerose ist wiederholt die Möglichkeit traumatischer Entstehung behauptet worden. Gutzler (25) hat vor kurzem aus der Litteratur 24 derartige Fälle zusammengestellt und beschreibt zwei neue aus der Strassburger psychiatrischen Klinik. Meist handelte es sich um Erschütterungen des Hirns und Rückenmarkes von beträchtlicher Schwere. Der Ausbruch der Krankheit erfolgt in einem Teil der Fälle in unmittelbarem Anschluss an das Trauma, zum Teil ist die Vermutung nicht von der Hand zu weisen, dass die Krankheit schon vorher bestanden und durch das Trauma möglicherweise nur eine Verschlimmerung erfahren habe. In anderen Fällen beginnt das Leiden erst jahrelang nach dem Trauma. Hier ist der ätiologische Zusammenhang naturgemäss oft genug zweifelhaft. Eine Erklärung für die Wirkungsweise des Traumas findet Gutzler in der Hypothese, dass eine Disposition zu der Erkrankung in einer ungleichmässigen Verteilung von Nerven- und Stützsubstanz kongenital begründet sei, und dass dann das Trauma das labile Gleichgewicht zwischen Nervenfasern und Zwischengewebe durch Schädigung der ersteren störe.

An dieser Stelle sei auch noch die Arbeit von Walz (62) erwähnt, welche die Bedeutung der Traumas für die Entstehung der Paralysis agitans ausführlich erörtert. Bei dem heutigen Stande unseres Wissens über die pathologische Anatomie dieser Krankheit muss eine derartige Studie wesentlich von klinischem, bezw. forensischem Interesse sein.

Subakut und chronisch verlaufende Entzündungen infolge von Traumen sind in letzter Zeit auch am Herzen beobachtet worden. (Die akute traumatische Endokarditis beruht wohl immer auf Infektion und wird daher an anderer Stelle besprochen). Das vorliegende klinische Material ist noch sehr spärlich; es findet sich grösstenteils bei L. Heidenhain (26), R. Stern (55) und R. Bernstein (5) zusammengestellt. Nur in wenigen Fällen ist durch ärztliche Untersuchung festgestellt, das zur Zeit des Traumas noch kein Herzfehler bestand, so z. B. für folgenden von mir beschriebenen Fall:

Ein bis dahin völlig gesunder und arbeitsfähiger Mann von 35 Jahren, der auch nach der Aussage seines Arztes in den letzten Jahren niemals Zeichen einer Herzkrankheit dargeboten hat, stürzt von einer Leiter herunter und fällt dabei auf den Rücken und den Hinterkopf. Zunächst Beeinträchtigung des Bewusstseins, dann heftige Schmerzen im Kreuz, Beschwerden beim Gehen und Schmerzen in der Herzgegend. Letztere nehmen allmählich an Intensität zu, es stellt sich Beklemmungsgefühl, zeitweise auch Atemnot ein. Bei wiederholter Untersuchung des Herzens konnte der behandelnde Arzt ausser einer mässigen Pulsbeschleu-

nigung in den ersten Wochen nichts abnormes feststellen. Erst 1½ Monate nach dem Unfall hörte er zum ersten Mal ein Geräusch am Herzen. Drei Monate nach dem Trauma lässt sich eine deutliche Volumszunahme des linken Ventrikels und ein lautes systolisches Geräusch, das über dem Aortenostium am stärksten ist, konstatieren; daselbst ist auch ein systolisches Schwirren fühlbar.

Ein anscheinend analoger Fall von Endokarditis am Aortenostium, der aber erst längere Zeit nach dem Trauma in ärztliche Beobachtung kam, wird von L. Heidenhain (26) berichtet. Ähnliche Fälle finden sich auch in dem im Litteraturverzeichnisse (51) citierten Bande des Sanitätsberichts über die preussische Armee. Einen Sektionsbefund von Endocarditis mitralis, deren traumatische Entstehung wahrscheinlich ist, hat Heimann (27) veröffentlicht.

Auch chronische Herzmuskel-Erkrankungen — meist als traumatische Myokarditis bezeichnet — sind in neuester Zeit wiederholt beschrieben worden (Hochhaus [30], R. Stern [55]). Da anatomische Befunde noch fehlen, lässt sich nicht entscheiden, in wie weit es sich hierbei um entzündliche oder degenerative Prozesse handelt.

Sehr merkwürdig ist ein Fall von langsam sich entwickelnder Vergrösserung der Leber infolge einer Kontusion (Döplitz [12]). Leider ist über den Fall nur ein Auszug aus den ärztlichen Gutachten — es handelte sich auch hier um einen Unfallverletzten — mitgeteilt. Anfangs wurde ein maligner Tumor vermutet; die später eintretende langsame Besserung in dem Befinden des Verletzten erwies diese Annahme als irrig. Das Wahrscheinlichste ist demnach wohl eine entzündliche Vergrösserung der Leber. Weiteres lässt sich aus den spärlichen Mitteilungen über den Fall nicht entnehmen.

2. Geschwülste.

Die Beziehungen zwischen Trauma und Geschwulstbildung sind in den früheren Jahrgängen dieses Werkes bereits wiederholt berührt worden. Diejenigen Tumoren, deren traumatische Entstehung sicher erwiesen ist, wie die in neuerer Zeit näher studierten Epithelcysten, sind in dem den Geschwülsten gewidmeten Abschnitt besprochen worden. (Vgl. Schimmelbusch, Jahrg. 1894, Bd. II, S. 527 ff. Ebenso sind die traumatischen Cysten in dem ausführlichen Referat von Aschhoff, Jahrg. 1895 behandelt.)

Bekanntlich ist schon seit längerer Zeit für manche Tumorarten, so besonders für die Sarkome und die Gliome behauptet worden, dass sie nicht selten nach einmaligen Traumen entständen; für andere, insbesondere für Carcinome (z. B. der Lippen, der Mamma), dass sie nach häufig wiederholter mechanischer Reizung sich entwickelten. Niemand wird wohl heute mehr behaupten wollen, dass das Trauma in derartigen Fällen die wirkliche Ursache der Geschwulstbildung darstelle. Schon die Thatsache, dass selbst diejenigen Tumorformen, deren Entstehung relativ häufig auf Traumen zurückzuführen sein soll, doch in der weitaus grösseren Zahl ohne vorangegangene traumatische Reizung entstehen, spricht mit Ent-

schiedenheit gegen eine derartige Auffassung. Andererseits hat es keine erhebliche Schwierigkeit, die Möglichkeit, dass Traumen einen begünstigenden Einfluss auf die Entwickelung von Geschwülsten ausüben, mit irgend einer der Hypothesen über die Ätiologie der Tumoren in Einklang zu bringen. Dass aber damit unser Wissen in nichts gefördert wird, liegt auf der Hand.

In letzter Zeit ist namentlich die Entstehung der malignen Tumoren nach Traumen mehrfach bearbeitet worden. In der von Löwenthal (40) veröffentlichten Zusammenstellung, in der sich auch mehrere Fälle von nichtmalignen Tumoren erwähnt finden, nehmen doch die Carcinome und Sarkome die ganz überwiegende Mehrheit ein. Die Arbeit Löwenthals ist bereits im Jahrgang 1894 von Lubarsch (S. 459 f.) und von Schimmelbusch (S. 529 ff.) einer Kritik unterzogen worden, der ich mich nur anschliessen kann und auf die ich, um Wiederholungen zu vermeiden, hier verweisen darf. „Die ganze Zusammenstellung", sagt Lubarsch, „ist äusserst unkritisch, und man könnte vielleicht mit demselben Erfolg auch eine Zusammenstellung vornehmen, in der meteorologische Einflüsse für die Carcinomentstehung verantwortlich gemacht werden."

Die seitdem erschienene Arbeit von Ziegler (64) (München) lässt sich kaum anders beurteilen. Wohl mag für manche der von ihm mitgeteilten Fälle der Zusammenhang zwischen Trauma- und Tumor-Entwickelung als möglich, z. T. sogar als wahrscheinlich bezeichnet werden. Für nicht wenige seiner Fälle aber beruht die Annahme ihrer traumatischen Entstehung lediglich auf der Angabe der betreffenden Patienten, dass sie vor kürzerer oder längerer Zeit eine Verletzung derjenigen Körpergegend erlitten hätten, an der sich später die Geschwulst entwickelt. Überdies sind die Fälle so kurz mitgeteilt, dass eine Kritik derselben im einzelnen nicht möglich ist. Ich verzichte deshalb darauf, Einzelheiten anzuführen. Auch für die Arbeit Zieglers gilt das, was Schimmelbusch (l. c.) über diejenige Löwenthals gesagt hat: „Eine kleine Anzahl kritisch wohlgeprüfter Krankenbeobachtungen dürfte zur Klärung der Verhältnisse zwischen Trauma und Geschwulst mehr beitragen, als eine solche mehr durch Quantität als Qualität der Fälle ausgezeichnete Statistik."

Auch die neueste Arbeit auf diesem Gebiete, diejenige Gockels (20) bedeutet keinen Fortschritt. Nachdem Gockel eine Reihe von Angaben und Statistiken aus der Litteratur — u. a. auch diejenigen von Löwenthal und Ziegler — citiert hat, konstatiert er mit Befriedigung: „Wir finden also in der Litteratur 600 und z. T. ganz einwandsfreie (*sic!*) Fälle von traumatischem Carcinom verzeichnet, eine gewiss stattliche Zahl, welche in erdrückender Weise zeigt, dass es sich bei dem Trauma in der Genese der Carcinome nicht um eine blosse Zufälligkeit, sondern um einen nicht zu unterschätzenden ätiologischen Faktor handelt."

Gockel konnte unter 60 im Laufe eines Jahres in der Boasschen Poliklinik zur Beobachtung gekommenen Carcinomen des Verdauungstraktus „7 mal = 11,6 % der Fälle eine traumatische Einwirkung mit Sicherheit konstatieren". Welcher Art die Fälle sind, die hier als Beweise für die traumatische Entstehung des Carcinoms angeführt werden, kann ich nicht umhin, an einigen Beispielen zu demonstrieren:

Fall 4. 56jähriger Bahnaufseher, aufgenommen 2. Juni 1896. „Im Jahre 1892 Fall von 1,60 m Höhe auf's Kreuz." Infolge dessen 9 Wochen bettlägerig; „seit einem halben Jahre stets Druck im Magen" nach dem Essen u. s. w. Folgt die Beschreibung der Symptome, welche zur Diagnose eines Magenkarzinoms (ohne fühlbaren Tumor) führten. Die Diagnose wurde durch die Operation (Resektion) bestätigt.

Fall 5. 62jähriger Stellmacher, aufgenommen 28. April 1896. „Vom 15.—25. Jahre (!) hat Patient bei der Arbeit täglich und häufig eine Bohrmaschine gegen die Magengrube gedrückt." Im Jahre 1893, d. h. also im Alter von 59 Jahren (!), stellten sich die ersten Magensymptome ein; seit Ostern 1895 stärkere Magenbeschwerden. Jetzt zweifelloses Carcinoma pylori.

Diese Beispiele werden genügen. In den anderen Fällen ist der Zusammenhang zwischen Trauma und Carcinom nicht ganz so unwahrscheinlich, wie in den beiden oben citierten, aber selbst in den „besten" derselben ist höchstens eine gewisse Möglichkeit des Zusammenhanges zwischen Trauma und Carcinombildung zuzugeben. Ich will auch hierfür Beispiele anführen.

Fall I. 37jähriger Maurer, aufgenommen 7. Dezember 1893. „Im März 1893 erlitt Patient eine starke Quetschung und will seitdem magenleidend sein. Ca. 4 Wochen lang traten besonders nach dem Genuss warmer Getränke immer Blutungen aus dem Mund auf ohne Husten. Seit 5 Wochen nach dem Unfall ein Druckgefühl im Magen. . . ." Zur Zeit der Untersuchung deutliche Zeichen eines vorgeschrittenen Magencarcinoms.

Fall 6. 59jähriger Steinträger, aufgenommen 18. Juni 1896. Mitte November 1895 glitt Patient, einen Korb Steine auf dem Rücken tragend, auf der Treppe aus und fiel mit dem Bauch gegen die scharfe Ecke der steinernen Treppenstufe. An dem diesem Unfall folgenden Tage Erbrechen von schwarzer Masse, welches sich nach jedem Essen zugleich mit stechenden Schmerzen in der Magengegend 8 Tage lang wiederholte. Seitdem noch öfters Schmerzen und Erbrechen. Zur Zeit der Untersuchung deutlicher Tumor; bald darauf Gastroenterostomie: Cirkumskripter taubeneigrosser Tumor am Pylorus. Der Tumor geht von einer durch die Serosa durchschimmernden Narbe aus.

In beiden Fällen beruht, wie man sieht, die Annahme der traumatischen Entstehung des Carcinoms ausschliesslich auf der von dem Patienten erhobenen Anamnese. Wir müssen aber bei einem Falle, der als wissenschaftliches Material für die hier behandelte Frage dienen soll, verlangen, dass das Trauma und seine näheren Umstände einwandsfrei sichergestellt und dass der Verletzte bald darauf in sorgfältige ärztliche Beobachtung kommt, damit einerseits konstatiert werden kann, dass zur Zeit der Verletzung Symptome der Krankheit noch nicht vorhanden waren, andererseits die Entwickelung der letzteren nach der Verletzung genau verfolgt werden kann. In der Praxis, bei der Ausführung des Unfallversicherungsgesetzes muss man freilich auf derartig genaue Feststellungen häufig verzichten. Da, wo unsere thatsächlichen Kenntnisse noch so gering sind, wie auf dem Gebiete der Geschwulst-Ätiologie, dürfen wir unter unserer Unkenntnis keinesfalls den Arbeiter, bezw. seine Angehörigen

leiden lassen. Ich stehe daher auf dem Standpunkt, in derartigen Fällen, sofern eine, wenn auch nur geringe Wahrscheinlichkeit des Zusammenhanges besteht, zu Gunsten des Verletzten zu entscheiden, und ich würde dies z. B. auch in den beiden zuletzt angeführten Fällen Gockels gethan haben. Aber zwischen der praktischen Ausführung eines Aktes staatlicher Arbeiterfürsorge und den Erfordernissen wissenschaftlicher Beweisführung besteht ein grosser Unterschied. Wenn Gockel als Zweck seiner Arbeit u. a. das humane Bestreben angiebt, auf die Handhabung des Unfallversicherungsgesetzes in einem auch für die Carcinom-Kranken günstigen Sinne hinzuwirken, so verdient dieses Bestreben gewiss Anerkennung. Fraglich ist nur, ob die Art der Ausführung dem Zwecke dienlich war. Um die traumatische Entstehung des Carcinoms zu erweisen oder auch nur wahrscheinlich zu machen, sind andere, sorgfältiger und kritischer beobachtete Fälle notwendig.

3. Infektion.

Ich habe oben erwähnt, dass die Krankheiten, die sich an eine Verletzung anschliessen, meist nicht mehr notwendige Folgen der letzteren sind, sondern ausserdem von der „individuellen Disposition“ und von äusseren Einflüssen abhängen. In beiden Beziehungen kommt der Infektion eine der wichtigsten und am besten gekannten Rollen zu.

Das Trauma kann zunächst Infektionserregern eine Eintrittspforte schaffen; nicht nur durch Verletzung der äusseren Haut, sondern auch durch Zerreissung oder Quetschung von Schleimhäuten — auf denen sich bekanntlich teils in ihrer ganzen Ausdehnung (Verdauungstraktus), teils in ihren den Körperöffnungen benachbarten Partien Mikroorganismen vorfinden. Dabei erleichtert das Trauma gleichzeitig das Wachstum etwa eingedrungener pathogener Keime im Innern des betroffenen Organismus, indem es die Widerstandsfähigkeit der Zellen herabsetzt und den Infektionserregern in nekrotischem Gewebe und ergossenem Blute ein günstiges Nährmaterial schafft.

Diesen letzteren Punkt hat in jüngster Zeit Dorst (13) unter der Leitung von Tavel näher untersucht. Er fand z. B., dass vier Ösen eine Staphylokokken-Kultur bei einem Kaninchen subcutan injiziert noch nicht denselben Effekt hatte, als wenn 1/8 Öse in ein experimentell gesetztes Hämatom injiziert wurde; dass 1/100 ccm einer Pneumokokken-Kultur-Aufschwemmung in ein Hämatom injiziert noch den Tod des Versuchstiers herbeiführte, während dasselbe Resultat bei gewöhnlicher subcutaner Injektion der Kultur erst durch eine Dosis zwischen 1/4 und 1 ccm erreicht wurde.

Wenn das Trauma eine äussere Wunde schafft, so wird der Zusammenhang zwischen ihm und einer sich anschliessenden Infektion gewöhnlich ohne weiteres klar sein; schwieriger ist oft der Nachweis des Zusammenhanges, wenn Verletzungen innerer Organe zum Ausgangspunkt

infektiöser Prozesse werden. Die Verletzungen der verschiedenen Organe bieten nach dieser Richtung erhebliche Verschiedenheiten dar. Am gefährlichsten sind diejenigen des Darms. Es ist längst bekannt, dass eine Kontusion des Abdomens, auch ohne eine makroskopisch sichtbare Zerreissung des Darms herbeizuführen, die Wandung desselben doch für die Mikroorganismen des Darminhalts durchgängig machen und so zu allgemeiner oder auch nur cirkumskripter Peritonitis führen kann. Mehrere Fälle von traumatischer Perityphlitis — die keineswegs selten ist, obwohl einige unserer klinischen Lehrbücher das Trauma als begünstigendes Moment bei dieser Krankheit gar nicht anführen — sind u. a. kürzlich von F. Epstein (17) in einer unter meiner Leitung verfassten Dissertation beschrieben worden.

Weit seltener als nach Quetschungen des Abdomens sieht man nach solchen des Brustkorbs infektiöse Folgeerkrankungen auftreten. Wahrscheinlich enthalten die feineren Bronchien und die Lungen-Alveolen beim gesunden Menschen ebenso wenig Mikroorganismen wie beim Tier (vergl. u. a. F. Müller (46), der diesbezügliche Tierversuche von Klipstein erwähnt). Andererseits aber dürften nicht sehr viele erwachsene Menschen eine völlig normale Bronchial-Schleimhaut haben. Nach Analogie mit anderen infektiösen Schleimhauterkrankungen dürfen wir annehmen, dass auch noch längere Zeit nach einer infektiösen Bronchitis Krankheitserreger, z. B. Pneumococcen zurückbleiben können. Auch kann das Trauma selbst das Eindringen von Mikroorganismen in die feineren Luftwege begünstigen, indem es zur Aspiration von kleinsten bakterienhaltigen Flüssigkeits- oder Staub-Partikelchen aus der Mundhöhle oder dem Nasenrachenraum führt. Auf den Schleimhäuten dieser letzteren finden sich ja bekanntlich auch bei vielen gesunden Menschen pathogene Mikroorganismen, u. a. Pneumokokken.'

So wird es begreiflich, dass sich an starke Erschütterungen des Thorax, die eine, wenn auch nur minimale Lungenverletzung hervorzurufen imstande sind, infektiöse Lungenentzündung anschliessen kann. Die traumatische Pneumonie — oder, wie man sie auch in den Fällen, in denen eine Kontusion des Thorax vorausging, nach dem Vorschlage Littens (39) genannt hat, die Kontusionspneumonie — zeigt, wie ich (55) vor kurzem auf Grund des vorliegenden klinischen Materials dargelegt habe, in vielen Fällen keinerlei Unterschiede von der typischen croupösen Pneumonie. Mehrmals ist auch bereits der Nachweis von Pneumokokken im Alveolarinhalt geführt worden; aber hiervon abgesehen, sprechen die klinischen Symptome meist so deutlich für eine Infektion, dass eine bakteriologische Untersuchung für ihren Nachweis nicht notwendig ist. Daneben kommen allerdings auch atypische, z. T. cirkumskript und ohne erhebliche Allgemein-Erscheinungen verlaufende, traumatische Lungenentzündungen vor, bei denen eine Infektion bisher nicht nachgewiesen ist.

Sektionsbefunde fehlen, da derartige Fälle, wenn nicht sonstige Komplikationen vorliegen, günstig verlaufen.

Litten (39) war der Ansicht, dass die Kontusionspneumonie „auf physikalischen Vorgängen beruhe, die mit der Erschütterung des Organs verbunden sind". Diese Ansicht lässt sich selbstverständlich heute, wo wir über die Ätiologie der kroupösen Pneumonie. — und um solche handelte es sich mindestens in einem Teil der Littenschen Fälle sicher — durch bakteriologische Untersuchungen unterrichtet sind, nicht mehr aufrecht erhalten. Doch sind noch später einige Autoren, am schärfsten Demuth (11), für eine strikte Unterscheidung zwischen infektiösen und Kontusions-Pneumonien eingetreten, und ihm haben sich einige Autoren, die bei der Begutachtung von Unfallverletzungen zu dieser Frage Stellung nehmen mussten, — ohne eigenes Material beizubringen — angeschlossen. Demuth wollte auch anatomische Unterschiede zwischen beiden Arten der Pneumonie gefunden haben. Doch habe ich (l. c.) gezeigt, dass der klinische und anatomische Befund, den Demuth als charakteristisch für Kontusionspneumonie hinstellt, der einer hämorrhagischen Infiltration der Lunge (traumatischen Ursprungs) ist.

Ich bin auf diesen Punkt hier etwas näher eingegangen, weil er deutlich zeigt, welche Tragweite allgemein-pathologische Fragen durch unsere Unfall-Gesetzgebung erlangt haben. Wer sich auf den Standpunkt Demuths stellt, gelangt dahin, den Zusammenhang zwischen einer Brustquetschung und einer Pneumonie dann zu bestreiten, wenn letztere Zeichen einer infektiösen Erkrankung darbietet, und verweigert damit, wenn der Tod des Erkrankten eintritt, auf Grund seiner theoretischen Anschauung den Hinterbliebenen die ihnen andernfalls zukommende Rente!

Auch Birch-Hirschfeld (8) hat bezüglich des Zustandekommens der Kontusions-Pneumonie ähnliche Anschauungen geäussert, wie Referent. Er stellt aber — nach dem mir vorliegenden Referate — das Postulat auf: „Tritt der Schüttelfrost, also der Anfang der Pneumonie, nicht innerhalb des ersten Tages ein, so wird man nicht von einem direkten Zusammenhange zwischen Trauma und Pneumonie sprechen können." Ich glaube nicht, dass man eine so enge zeitliche Grenze festsetzen darf; es ist nicht einzusehen, warum nicht je nach der Widerstandsfähigkeit des befallenen Körpers, nach der Virulenz der Infektionserreger und anderen individuell wechselnden Faktoren die Inkubationszeit länger sein kann. In den von mir (l. c.) zusammengestellten Fällen schwankte dieselbe zwischen wenigen Stunden und ca. vier Tagen.

Die Frage, welche Kriterien im Einzelfalle dafür sprechen, dass eine nach einem Trauma entstandene Pneumonie durch dasselbe hervorgerufen worden sei, ist in dem Buche des Referenten (55) näher erörtert worden; doch würde es hier zu weit führen, darauf einzugehen.

Dass es in demselben Sinne, wie eine traumatische Pneumonie, auch eine traumatische Lungentuberkulose gebe, wird zwar von mehreren

Autoren behauptet; eine kritische Sichtung der in der Litteratur mitgeteilten Fälle (Stern [55]) zeigt jedoch, dass die ganz überwiegende Mehrzahl derselben nicht genügend genau beobachtet ist, um als Beweismaterial dienen zu können. Die klinische Beobachtung macht es zwar wahrscheinlich, dass infolge einer Brustkontusion Lungentuberkulose manifest werden kann. Aber die meisten dieser Fälle sind erst längere Zeit nach dem Trauma untersucht worden, und es lässt sich dann die Möglichkeit nicht ausschliessen, dass vorher bereits eine „latente" Tuberkulose bestand — latent nur insofern, als dieselbe das subjektive Befinden und die Arbeitsfähigkeit vor der Einwirkung des Traumas nicht beeinflusste. Für einen nicht kleinen Teil derartiger Fälle ist es sogar sicher, dass schon vor dem Trauma ein oder mehrere tuberkulöse Herde vorhanden waren, wie wir dies auch für den grössten Teil der übrigen „traumatischen Tuberkulosen" annehmen müssen.

Auch in der allseitig von knöcherner Wandung umschlossenen Schädelhöhle kann eine Kontusion zur Infektion führen. Die Art ihres Zustandekommens lässt sich, sofern jede äussere Verletzung fehlt, gewöhnlich nur auf Grund der Autopsie erklären. So kann das Trauma vermöge einer Knochen-Fissur oder Fraktur eine Kommunikation zwischen dem Schädelinnern und einer der anstossenden Schleimhauthöhlen (Nasenhöhle und deren Nebenhöhlen, Paukenhöhle) schaffen und damit zum Vordringen von Eitererregern zu den Hirnhäuten und in das Innere des Hirns Veranlassung geben. Nicht nur in der Ätiologie der Meningitis, sondern auch in der des Hirn-Abscesses spielt das Trauma eine anerkannte, geradezu diagnostisch verwertbare Rolle, wofür kürzlich Schuster (52) zwei weitere Beispiele mitgeteilt hat. Allerdings ist es in einem Teil dieser Fälle, in denen weder bei sorgfältiger Beobachtung intra vitam eine äussere Verletzung, noch bei der Sektion eine Kommunikation mit einer der genannten Schleimhauthöhlen nachweisbar ist, nicht mit Sicherheit festzustellen, auf welchem Wege die Eitererreger bis tief in das Marklager vordringen konnten; für derartige Fälle ist die Möglichkeit einer Infektion von der Blutbahn aus in Betracht zu ziehen.

Eine weitere Beziehung zwischen Trauma und Infektion besteht darin, dass ersteres den vor- oder nachher — unabhängig von dem Trauma — in den Körper eingedrungenen Infektionserregern ihre Lokalisation ermöglicht und bestimmt. Die experimentellen Ergebnisse der bakteriologischen Forschung haben der alten Lehre vom „locus minoris resistentiae" eine sichere Grundlage geschaffen. Wird z. B. einem Versuchstiere ein subcutaner Knochenbruch beigebracht oder eine Aortenklappe (durch Einführung einer Sonde von der Carotis aus) durchstossen und werden nachher in das Gefässsystem pathogene Mikroorganismen injiziert, so entsteht gewöhnlich eine Vereiterung der Frakturstelle, bezw. eine infektiöse Entzündng

der verletzten Herzklappe. Die Bedeutung dieser Versuche wird dadurch nicht herabgesetzt, dass es später gelungen ist, auch ohne vorhergehende Verletzung durch Injektion bestimmter Infektionserreger in die Blutbahn Endokarditis oder Osteomyelitis zu erzeugen. Eine Zusammenstellung der Litteratur über diese Frage hat vor Kurzem Kruse (35) gegeben; die neuesten Versuche über Osteomyelitis rühren von Lexer (37) her.

Die menschliche Pathologie liefert verschiedene Analoga hierzu. Abgesehen von den zwar sehr seltenen, aber doch von guten Beobachtern sicher konstatierten Vereiterungen eines subcutanen Blutergusses oder einer subcutanen Fraktur ist hier namentlich die akute eiterige Osteomyelitis zu erwähnen. Von neueren Veröffentlichungen über die Bedeutung des Traumas in der Ätiologie dieser letzteren Krankheit nenne ich die von Thiem (58), auf dessen Anregung auch einige andere Autoren in der *Monatsschrift für Unfallheilkunde* kasuistische Beiträge veröffentlicht haben; ferner die Dissertationen von Gebele (19), der unter 299 von ihm zusammengestellten Fällen 83mal — also in 28% — eine vorangegangene Verletzung erwähnt fand. Bezüglich der wichtigen Frage, woher die pyogenen Mikroorganismen — meist Staphylokokken — stammen, ist man vorläufig auf Vermutungen angewiesen. Als Eintrittspforten kommen die Haut (Ekzeme, Furunkel) und die Schleimhäute, namentlich die des Rachens (Angina) und des Darms (Darmkatarrh) in Betracht. Gewöhnlich liegt die Sache so, dass die Affektion, welche zur Aufnahme der Infektionserreger geführt haben kann, kurz vor dem Trauma aufgetreten ist. Doch hat Kocher (33) auch beobachtet, dass das Trauma einige Wochen vorausgegangen war und die Osteomyelitis an der gequetschten Stelle erst nach dem Auftreten eines Furunkels an einer anderen Körperstelle zum Ausbruch kam.

Weit seltener als am Knochensystem beobachtet man an den inneren Organen Vorkommnisse, die in analoger Weise zu deuten sind. Besonderes Interesse kommt — gerade mit Rücksicht auf die vorher erwähnten experimentellen Ergebnisse — der Frage zu, ob akute infektiöse Endokarditis infolge einer Brustkontusion auftreten kann. Dass Kontusionen des Thorax zu Einrissen und Ablösungen des Endokards führen können — auch ohne sonstige schwerere Verletzungen des Herzens — ist durch Sektionsbefunde sichergestellt. Aber das bisher vorliegende klinische Material über akute traumatische Endokarditis, das Referent (55) zusammengestellt hat, ist noch ausserordentlich dürftig. Am ehesten kann noch in je einem Falle von Biggs (6) und von Luckinger (41) die traumatische Entstehung der Endokarditis als wahrscheinlich gelten, während sie in zwei weiteren Fällen von Leyden (38) und Riedinger (49) mindestens zweifelhaft ist.

In dem Falle von Biggs traten unmittelbar nach einem heftigen Sturz Herzbeschwerden auf. Bei der Auskultation hörte man von Anfang an zwei Geräusche am Aortenostium. Bald traten schwere Allgemeinerscheinungen und heftiges Fieber auf. Die Krankheit führte zum

Tode. Bei der Autopsie fand man die eine Aortenklappe in grosser Ausdehnung zerrissen; an der Rupturstelle und an der Basis der Klappe dicke Fibrin-Auflagerungen.

Der Patient Luckingers erlitt beim Sturz von einem Wagen eine Kontusion der linken Brustgegend. In der dritten Nacht nach dem Unfall fing Pat. an, über Herzklopfen und erschwertes Atmen zu klagen. In den folgenden Tagen entwickelten sich die Symptome einer Endocarditis mitralis und Pericarditis, starkes Fieber, hochgradige Dyspnoë und Cyanose. Später entwickelte sich noch eine linksseitige Pleuritis. Ausgang in Genesung.

Wenn ein Trauma einen bereits früher infizierten oder erkrankten Körperteil trifft, so kann es den alten Herd zu neuer Thätigkeit anregen. Als Beispiel können zunächst wieder die Erfahrungen bei der Osteomyelitis gelten. Es ist bekannt, dass noch viele Jahre nach scheinbarer Ausheilung eine traumatische Einwirkung auf den alten Krankheitsherd zum Wiederauftreten einer heftigen Entzündung führen kann.

Bakteriologische Erfahrungen haben uns gelehrt, dass ebenso wie die gewöhnlichen Eitererreger und andere pathogene Mikroorganismen (z. B. der Typhusbacillus), auch der Tuberkelbacillus in alten Krankheitsherden, die in klinischem und z. T. auch in pathologisch-anatomischem Sinne als ausgeheilt betrachtet werden können, viele Jahre lang seine Virulenz behalten kann. Ein Trauma kann dann diesen Herd, der bis dahin z. B. in einem Knochen, in den Lungen wegen seiner Kleinheit oder weil er keine klinischen Symptome machte, unbemerkt blieb, zu weiterer Ausbreitung veranlassen. In diesem Sinne ist wohl die grosse Mehrzahl der sogen. traumatischen Tuberkulosen aufzufassen, wie ich dies bezüglich der Lungentuberkulose schon oben erwähnt habe. (Nur bei der Inokulationstuberkulose handelt es sich evident um eine Wundinfektion).

Im vorigen Jahrgange dieses Werkes hat Dürck einige Arbeiten über die Beziehungen zwischen Trauma und Tuberkulose kurz besprochen und bezüglich des reichlichen kasuistischen Materials auf die Zusammenstellungen von Guder (24) und Mauclaire und Barozzi (42) verwiesen. Von seitdem erschienenen Arbeiten erwähne ich den mit besonderer Berücksichtigung des Unfallversicherungsgesetzes geschriebenen Aufsatz von C. Kaufmann (32) und die sorgfältige Arbeit von Spengler (53), die sich beide mit der traumatischen Knochen- und Gelenktuberkulose — Spengler speziell mit der des Fussgelenks und der Fusswurzelknochen — beschäftigen. Beide sind vorwiegend klinisch-statistischen Inhalts.

Auch die Tuberkulose der Lungen und der Hirnhäute ist wiederholt zu traumatischen Einwirkungen in Beziehung gebracht worden. Das Resultat, zu dem ich (55) hinsichtlich der sog. traumatischen Lungentuberkulose gelangt bin, wurde bereits oben erwähnt.

Vor kurzem hat Chauffard (10) drei Fälle von traumatischer Pleuritis veröffentlicht, unter denen er zweimal in dem serösen Exsudat durch das Tierexperiment (Impfung in die Peritonealhöhle von Meerschweinchen) Tuberkelbacillen nachweisen konnte. Der Verlauf dieser beiden Fälle

unterschied sich, soweit die Beobachtung reichte, nicht wesentlich von dem des dritten, bei dem die bakteriologische Untersuchung ein negatives Resultat ergeben hatte; in allen dreien trat anscheinend vollständige Heilung ein. Doch lag das Trauma zur Zeit der Veröffentlichung erst 3—10 Monate zurück. Es ist wohl als sicher anzunehmen, dass es sich in den beiden Fällen mit positivem Befunde um latente Lungentuberkulose gehandelt hat.

Auch bezüglich der traumatischen Meningitis tuberculosa existiert bereits eine kleine Litteratur, die sich u. a. in der Arbeit von Guder (24) zusammengestellt findet. Einen neuen Beitrag hierzu haben Buol und Paulus (9) veröffentlicht.

Ein 28jähriger Mann hatte vor vier Jahren rechtsseitige Pleuritis und linksseitigen Spitzenkatarrh. Die Affektion schien seit zwei Jahren ausgeheilt zu sein; Husten und Auswurf fehlten. Er fiel einen Meter hoch rückwärts in einen steinigen mit Wasser gefüllten Bach, mit dem Hinterkopfe aufschlagend. Seitdem Kopfschmerzen, später auch Fieber. Zwölf Tage nach dem Trauma schwere meningitische Symptome, nach weiteren zwölf Tagen Tod. Bei der Sektion ergab sich tuberkulöse Meningitis; an einer Stelle ein abgesprengtes Knochensplitterchen inmitten sulzigen „fibrösen“ Gewebes. Eine Sektion des übrigen Körpers, insbesondere der Lungen, konnte nicht vorgenommen werden.

Ob in derartigen Fällen die Ausbreitung der Tuberkulose auf die Meningen von einem kleinen, latent gebliebenen tuberkulösen Herde in deren nächster Umgebung (Schädelknochen?) erfolgt oder metastatisch dadurch zu stande kommt, dass Tuberkelbacillen von einem an einer anderen Körperstelle gelegenen Herde aus spontan oder durch die mit dem Trauma verbundene Körpererschütterung in die Blutbahn gelangen, wird nur durch genaueste anatomische, bezw. histologische Untersuchung des Einzelfalles zu entscheiden sein. Die zuletzt angeführte Möglichkeit ist für diejenigen Fälle wahrscheinlich, in denen die tuberkulöse Meningitis nach allgemeinen Körpererschütterungen oder nach Operationen an tuberkulösen Knochen, bezw. Gelenken zum Ausbruch gelangt (vergl. solche Fälle bei z. B. Dürck im Jahrgang 1895 dieses Werkes, S. 301).

IV. Funktionelle Erkrankungen.

Infolge eines Traumas können sich sofort oder nach einiger Zeit Funktionsstörungen seitens der betroffenen Organe entwickeln, für die ein anatomisches Substrat nicht nachweisbar oder doch nicht nachgewiesen ist. Solche Krankheitszustände pflegt man als „funktionelle“ zu bezeichnen. Aus dieser Definition folgt, dass die Grenze zwischen „funktionellen“ und „organischen“ Erkrankungen keine feststehende ist; mit den Fortschritten der Untersuchungs-Technik verkleinert sich dauernd das Gebiet der ersteren.

Funktionelle Erkrankungen infolge von Traumen sind besonders am Centralnervensystem beobachtet und im Laufe des letzten Decenniums mit besonderem Eifer studiert worden. Auch hier ist die Abgrenzung gegenüber

den organischen Erkrankungen noch durchaus nicht erledigt. Für die schweren letal endenden Fälle der sog. „traumatischen Neurosen" ist es wahrscheinlich, dass sich bei genauer Untersuchung mittelst der immer mehr sich vervollkommnenden histologischen Methoden anatomische Veränderungen finden werden. [Vgl. hierzu die oben referierten Versuche von Bikeles (7)].

Es kann hier nicht meine Aufgabe sein, auf die ausgedehnte Litteratur über die sog. „traumatischen Neurosen" einzugehen. Darüber herrscht heute kaum noch Meinungsverschiedenheit, dass es sich bei denselben nicht um eine besondere Krankheitsform handelt, sondern um sehr verschiedene Krankheitsbilder, an denen sich Neurasthenie, Hysterie und verschiedene andere Neurosen und Psychosen in wechselnder Kombination beteiligen. Die Fragen, die in jüngster Zeit besonders — zum Teil in polemischer Weise — behandelt worden sind, lassen sich, ohne auf ihre Entwickelung und auf speziell klinische Einzelheiten einzugehen, nicht in Kürze referieren[1]). Handelt es sich doch teils um Erörterungen über den Wert einzelner Symptome, teils um die Simulationsfrage, teils um Diskussionen darüber, wie weit nicht das Trauma als solches, sondern der „Unfall", bezw. die infolge der Unfallgesetzgebung an ihn sich anknüpfenden „Begehrungsvorstellungen" für die Krankheitserscheinungen verantwortlich zu machen sind [Strümpell (56), Sänger (50), Oppenheim (48), E. Mendel (43) u. a.].

Nur ein in jüngster Zeit bei den funktionellen traumatischen Erkrankungen des Nervensystems öfters gefundenes Symptom sei hier erwähnt, weil es auch von allgemein-pathologischem Interesse ist. Ich meine die alimentäre Glykosurie, welche von v. Jaksch (31), F. Mendel (44), v. Strümpell (57) u. a. in einem relativ grossen Prozentsatz der untersuchten Fälle gefunden wurde. (Darreichung von 100 g Traubenzucker. Untersuchung des Urins in den folgenden Stunden.) Weitere Untersuchungen an einem grösseren Material sind jedenfalls noch notwendig, um den Wert dieses Symptoms zu beurteilen, das übrigens nicht etwa für traumatische Nervenkrankheiten charakteristisch ist, sondern auch bei verschiedenen anderen nervösen und nicht-nervösen Erkrankungen gefunden worden ist.

An dieser Stelle möchte ich auch kurz auf die ausführlichen Arbeiten von Asher (1) und W. Ebstein (15) hinweisen, die das bereits reichhaltige klinische Material über traumatischen Diabetes mellitus einer zusammenfassenden Darstellung unterziehen. Bekanntlich ist schon seit längerer Zeit besonders nach Kopfverletzungen, aber auch nach solchen anderer Körperstellen, so besonders des Abdomens, das Auftreten von rasch oder langsam sich entwickelndem Diabetes beobachtet worden, der in seinem weiteren Ver-

[1]) Vorzügliche Referate über die einschlägigen Arbeiten hat seit mehreren Jahren L. Bruns (Hannover) in den Schmidtschen Jahrbüchern veröffentlicht. Eine kurze und klare Übersicht der historischen Entwickelung der Lehre von den „traumatischen Neurosen" giebt A. Sänger der Einleitung seiner kleinen Schrift (50).

laufe ebenso wechselvoll ist, wie die „idiopathische" Zuckerharnruhr. Die pathologische Anatomie und Physiologie haben uns bisher keinen Aufschluss über den ursächlichen Zusammenhang zwischen Trauma und Diabetes gegegeben. Auf die (u. a. von Asher zusammengestellten) diesbezüglichen Hypothesen einzugehen, würde hier zu weit führen.

Einen eigenartigen nervösen Symptomenkomplex: periodische Schwankungen der Hirnrinden-Funktionen beobachtete Referent (54) in drei Fällen als Folge schwerer Kopfverletzungen. Hier tritt für eine nach Sekunden zählende Zeitdauer eine Herabsetzung der Sensibilität auf allen Sinnesgebieten, eine Parese mit gleichzeitiger Ataxie der willkürlichen Muskulatur, eine Abnahme der intellektuellen Leistungsfähigkeit ein. Auch diese Störung dürfte wahrscheinlich nicht allein infolge von Kopfverletzungen auftreten, sondern als eine besondere Art funktioneller Schädigung des Gehirns aufzufassen sein, die auch durch andere Ursachen hervorgerufen werden kann. Für diese Auffassung sprechen die l. c. erwähnten analogen Beobachtungen, insbesondere über das Cheyne-Stokessche Atmen, das als spezieller Fall der von mir beobachteten allgemeineren Störung aufgefasst werden kann.

Schliesslich ist noch zu erwähnen, dass für manche Krankheiten in einzelnen Fällen ein ätiologischer Zusammenhang mit traumatischen Einwirkungen als möglich angenommen wird, ohne dass es uns bisher möglich ist, diesen vermuteten Zusammenhang auf bekannte pathologische Vorgänge zurückzuführen. Bezüglich des Diabetes mellitus wurde soeben erwähnt, dass die hierauf bezüglichen Erklärungs-Versuche gänzlich hypothetischer Natur sind; dasselbe ist bezüglich der Leukämie zu sagen, die schon von mehreren früheren Beobachtern und neuerdings wieder von Ebstein (14) u. a. in einzelnen Fällen zu Traumen (besonders der Milzgegend) in Beziehung gebracht wurde, und vollends von der Akromegalie, für die Unverricht (60) auf Grund einer eigenen Beobachtung und unter Beibringung einiger Fälle aus der Litteratur die Möglichkeit eines Zusammenhanges mit vorausgegangenen Verletzungen anzunehmen geneigt ist.

---

2. Tierische Parasiten des Menschen.

Von

E. Peiper, Greifswald.

---

a) Trematoden.

1. Distomum hepaticum L.

Litteratur.

1. Baelz, Uber einige neue Parasiten des Menschen. Berl. klin. Wochenschr. 1883. Nr. 235.
2. Bostroem, Über Distoma hepaticum beim Menschen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. XXXIII. S. 556.
3. Braun, Die Leberdistomen der Hauskatze und verwandte Arten. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. XIV. 1893. S. 381; und: Über ein für den Menschen neues Distomum. Ibid. Bd. XV. 1894. S. 602.
4. G. S. Brock, On the Bilharzia haematobia. Journ. of Pathol. and Bact. 1893. Nr. 52. Ref. Centralbl. f. klin. Med. 1893. Nr. 50.
5. Leuckart, Zur Entwickelungsgeschichte d. Leberegels. Arch. f. Naturgesch. 1882. Bd. I. S. 80.
6. Loos, Bemerkungen zur Lebensgeschichte der Bilharzia haematobia im Anschluss an G. S. Brocks Arbeit. Centralbl. f. Bakt u. Parasit. 1894. Bd. XVI. S. 286.
7. Lutz, Zur Lebensgeschichte des Distoma hepaticum. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. XI S. 783 und Bd. XIII S. 320.
8. Mosler u, Peiper, Tierische Parasiten. Nothnagels spez. Pathol. u. Therapie. Bd. VI.
9. Perroncito, Parasiti. 1882.
10. Rütimeyer, Über Bilharziakrankheit. Mitteilungen aus Kliniken und med. Instituten der Schweiz. I. Reihe. Heft 12.
11. Schaper, Die Leberegelkrankheit der Schafe. Deutsch. Zeitschr. f. Tiermed. Bd. XVI. 1889.
12. Sonsino, Discovery of the life history of Bilharzia haematobia. The Lancet 1893. 9 Sept. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. 1893. Bd. XIV. Nr. 21.
13. Thomas, P., The livehistory of the liverfluke. Quart. journ. micr. sc. T. XXIII. 1883. p. 99.
14. Winogradoff, Ein neues Distomum aus der menschlichen Leber. Nachrichten v. d. k. Tomskschen Univ. Bd. IV. 1892. S. 116 u. 131 u. ibid. Bd. V. 1893.

Der bei unseren Haussäugetieren, besonders bei den Schafen, vorkommende Parasit wird, wenn auch selten, in der Leber des Menschen gefunden. Auch unter der Haut, wie in der Pfortader ist er in einzelnen Fällen zur Beobachtung gekommen. Eine nähere Kasuistik haben wir an anderer Stelle gegeben (8).

Die Entwickelungsgeschichte des Leberegels ist von Leuckart (5) und Thomas (13) klar gelegt worden. Der Embryo entwickelt sich nach

längerem Aufenthalt des Eies im Wasser und durchbricht schliesslich die Eischale. Vermöge eines Flimmerkleides schwimmt er umher und findet schliesslich Aufnahme in den Wasserschnecken (Limnaeus minutus und cahuensis), die oft massenhaft in kleinen Tümpeln oder auf Wiesen vorkommen. In dem Wirtstiere wandelt sich die Larve zu einer Sporocyste um, welche meist in der Tiefe der Atemhöhle der Schnecken sich finden. Aus den Sporocysten entwickeln sich die Radien, aus denen die eigentliche Distomenbrut in Form geschwänzter Cercarien hervorgeht. Schliesslich treten die Cercarien nach aussen, setzen sich an Gras oder Wasserpflanzen an, um mit diesen im encystierten Zustande in den definitiven Wirt einzuwandern. Vom Darme desselben wandern sie in die Gallengänge der Leber, um hier ihre Entwickelung zu geschlechtsreifen Tieren durchzumachen.

Bekannt ist das Krankheitsbild, welches als Egelseuche oder Leberfäule der Schafe grosse Verheerungen unter diesen Tieren verursacht (10). Bisher wurden beim Menschen meist nur vereinzelte Exemplare in der Leber gefunden. Schmerzen in der Lebergegend, Ikterus, hervorgerufen durch narbigen Verschluss des Ductus choledochus, Stuhlverstopfung, blutige Entleerungen begleiten den Parasitismus. Von Bostroem (2) und Perroncito (9) wurden in den Stühlen die Eier von Distoma gefunden.

Distomum lanceolatum Rud. ist bisher beim Menschen nur in einigen Fällen gefunden worden. Dasselbe gilt von Distomum crassum Buski, Distomum Rathouisi Poivier, Distomum heterophyes v. Sieb., Distomum ophthalmobium Dies. und Distomum conjunctum Cobb.

In China und Japan ist von Mc. Connell, Mc. Gregor und Baelz (1) das Vorkommen von Distomum sinense Cobbold festgestellt worden. In der japanischen Provinz Okoyama ist der Parasit nicht selten und ruft hier ein durch das Auftreten von blutigen Diarrhoen, hydropischen und kachektischen Erscheinungen verlaufendes Krankheitsbild hervor. Die Leber ist vergrössert, die cystenartigen Ausbuchtungen der Gallengänge enthalten zahlreiche Parasiten.

Distomum Westermanni Kerbert s. Distomum pulmonale Baelz kommt in Japan, China und Formosa vor. Der Parasit hat seinen Sitz in kleinen Kavernen an der Lungenperipherie. Er ruft Husten und Auswurf eines rotbraunen Sputum hervor, hin und wieder erfolgen Lungenblutungen. Im Auswurf werden die Distomeneier gefunden.

Distomum felineum Rivolta s. Distomum sibiricum Winogradoff ist nach Winogradoff (14) einer der häufigsten Parasiten der Menschen in Sibirien. Der Parasit gleicht in allen charakteristischen Merkmalen dem auch bei Katzen und Hunden vorkommenden D. felineum und wird daher von Braun (3) als identisch mit D. felineum gehalten. Er ruft beim Menschen hervor: Erweiterung der Gallengänge, Entzündung der Wandungen, Atrophie der Lebersubstanz, gelegentlich Eiterherde. Der Tod der Parasitenträger soll in den bisher beobachteten Fällen nicht direkt durch den Parasiten verursacht sein.

2. Distomum haematobium Bilharz.

Über die Entwickelungsgeschichte des hauptsächlich in Afrika, besonders in Ägypten häufig vorkommenden Parasiten differieren noch die Ansichten [1]. Der

[1] Näheres über die geographische Verbreitung und das seltene Vorkommen in Europa und Asien siehe bei Rütimeyer (10).

ausgewachsene Parasit findet sich in den Wurzeln der Pfortader, den kleinen Venen des Nierentraktus, des Uterus und der Blase. Die von dem Weibchen massenhaft abgesetzten Eier sprengen schliesslich die Blutgefässe. Die Eier gelangen mit dem Urin nach aussen. Sie enthalten ein bewimpertes Miracidium, welches, sobald der Urin mit Wasser in Berührung tritt, die Eischale berstet und nunmehr lebhaft herumschwimmt. Nach Sonsino (12) wandert die Larve in eine kleine Crustacee (Amphipoda) ein. Mit dem Trinkwasser vollzieht sich schliesslich der Import in den menschlichen Darmtraktus. Auch andere Insekten sollen als Zwischenwirt dienen. Loos (6) experimentierte vergeblich, die Miracidien in einen Zwischenwirt einwandern zu lassen. Nach Loos ist eine direkte Einwanderung durch die Haut wahrscheinlich.

Nach Brock (4), der seine Erfahrungen in Transvaal sammelte, erfolgt die Ansteckung beim Baden. Mädchen und Frauen, welche nicht zu baden pflegen, bleiben verschont, während die häufig badenden Knaben mit grosser Regelmässigkeit den Parasiten beherbergen. Durch das Trinkwasser kann wenigstens in Transvaal die Infektion nicht vermittelt werden, da dasselbe allgemein benutzt wird.

Nach Loos beträgt die Inkubationszeit nur 4 Wochen, nach Brock 4 Monate.

Die Erscheinungen, welche der Parasit hervorruft, bestehen in einem mehr oder minder schweren Blasenleiden, welches mit Hämaturie und Pyurie verläuft. In schweren Fällen entwickelt sich Pyelitis, Nephritis, Hydronephrose. In leichteren Erkrankungsfällen kann Heilung nach oft jahrelangem Bestande in der Pubertätszeit erfolgen. Sehr eingehende Untersuchungen über die pathologisch-anatomischen Veränderungen hat Rütimeyer (10) angestellt und namentlich auch die Verbreitung der Eier im Körper genauer studiert. Von diesen Befunden sei hier nur hervorgehoben das reichliche Vorkommen der Eier in der Submukosa des Darmes, sowie polypösen Exkrescenzen des Rektum und in der Lunge; ferner schwere Darmveränderungen (dysenterische Prozesse) und schwere Anämie.

b) Cestodes.

Litteratur.

1. R. Arndt, Cysticercus in der Schädelhöhle Zeitschr. f. Psychiatrie. Bd. XXIV.
2. Askanazy, Über Botriocephalusanämie und die prognostische Bedeutung der Megaloblasten im anämischen Blute. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXVII. S. 492.
3. V. Babes, Über den Bothriocephalus latus und die Bothriocephalenanämie in Rumänien. Virchows Arch. Bd. CXLI. S. 204.

4—7. Biermer, Quincke, Heller, Immermann, 59. Versamml. Deutscher Naturforscher und Ärzte. Diskussion. Deutsche med. Wochenschr. 1896. S. 702.

8. Birch-Hirschfeld, Über schwere anämische Zustände. Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. 1892. S. 26.

9. Blanchard, Notices sur les parasites de l'homme. 3 Sér. T. IV. Sur le Krabbea grandis et remarques sur la Classification des Bothriocéphalinés. Entr. des Compt. rend. de la Société de biologie à Paris. Séance du 3 nov. 1894. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. XVII. S. 101.
9a Derselbe, Traité de zoologie méd. Paris 1889. Vol. I. p. 413 u. 482.
9b. Derselbe, Sur quelques cestodes monstrueux. Progrès méd. 1894. p. 27 u. 28.
9c. Derselbe, Histoire zoologique et médicale des Téniadés du genre Hymenolepis Weinl. Paris 1891.
10. Botkin, Klin. Vorlesungen, gesammelt von Sirotinin. St. Petersburg 1895. (Russisch.)
11. Braun, Helminthologische Notizen. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. XIV. S. 802.
12. Cholodkowsky, Helminthologische Notizen. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. XVIII. S. 10.
13 Cobbold, Entozoa. 1864. Suppl. 1869; und Parasites. 1879; und Human parasites, a manual of reference. London 1882.
13a. Derselbe, On a rare and remarkable parasite from the collection of the Rev. W. Dallinger. Rep. 40 meet. Brit. assoc. adv. of science. 1870/71. Not. p. 135.
14. Condorelli-Francaviglia, Sopra una rara anomalia della Taenia solium. Bull. soc. rom. stud. zool. Ann. 1. 1892. p. 31.
15. Deffke, Die Entozoën des Hundes. Arch. f. wissensch. Tierheilkunde. Bd. XVII. 1891.
16. Delore, Cysticercus acanthrotrias observé chez une jeune fille. Compt. rend. soc. de science méd. de Lyon. T. II 1863.
17. Dehio, Ein Fall von schwerer perniciöser Bothriocephalusanämie. St. Petersb. med. Wochenschr. 1892. S. 225.
17a. Derselbe, Über schwere anämische Zustände. Diskussion. Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. 1892. S. 62.
17b. Derselbe, Blutuntersuchung bei durch Phthisis pulmonum, Carcinom, Syphilis u. Bothriocephalus bedingter Anämie. Petersb. med. Wochensch. 1891. Nr. 1.
18. Eisenlohr, Über primäre Atrophie der Magen- und Darmschleimhaut und deren Beziehung zu schwerer Anämie und Rückenmarkserkrankung. Deutsche med. Wochenschr. 1892 S. 1005.
19. Firket, Un cas de cysticerque racémaux de la paroi du coeur. Bull. de l'Acad. royale de méd. de Belgique. 1895. Nr. 3. Ref. Centrbl. f. Bakt. u. Parasit. 1896. Nr. 1.
20. Grassi und Rovelli, Embryologische Forschungen an Cestoden. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. V. S. 370 u. f.
21 Grassi, Bandwürmerentwickelung. Ibid. Bd. III. Nr. 6.
21a. Derselbe, Beiträge zur Kenntnis des Entwickelungscyklus von fünf Parasiten des Hundes. Ibid. Bd. IV. Nr. 20.
21b. Derselbe, Die Taenia nana und ihre medizinische Bedeutung. Ibid. Bd. I. Nr. 4 u. 9.
21c. Derselbe, Come la Taenia nana arrivi nel nostro organismo Ibid. Bd. II. S. 94.
21d. Derselbe, Taenia flavopunctata Weinl., Taenia leptocephala Crepl., Taenia diminuta Rud. Atti R. Acad. d. sc. Torino. Vol. XXIII. 1888. p. 492.
22. Heller, Darmschmarotzer. v. Ziemssens spezielle Pathologie und Therapie. Bd. VII.
23. Hodges, Cysticercus tenuicollis in the human body. The Boston med. and surg. Journ. Vol. LXXV. p. 185. 1866.
24. Hoffmann, Vorlesungen über allgemeine Therapie. 1885. S. 14.
25. v. Holst, Über perniciöse Anämie. Petersb. med. Wochenschr. 1886. Nr. 41 u. 42.
26. Jjima, The source of Botriocephalus in Japan. Journ. coll. sc. Tokio. T. II. 1888. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. VI. S. 56.
27. Jjima und Murata, Some new cases of the occurence of Bothriocephalus liguloides. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. VI. S. 55.
28. Kisel, Wratsch. 1888. Nr. 45. p. 910. Cit. nach Schaumann.
29. Leuckart, Über Taenia madagascariensis. Verhandl. d. Deutsch. zool. Gesellschaft. 1. Jahresversamml. 1891. Leipz. 1891.
29a. Derselbe, Die menschlichen Parasiten. Bd. I. 2. Aufl.

30. Lewin, Über Cysticercus cellulosae und sein Vorkommen in der Haut des Menschen. Charité-Annalen 1875.
31. Lichtheim, Zur Kenntnis der perniciösen Anämie. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Bd. VI. 1887. S. 86.
32. v. Linstow, Über Taenia (Hymenolepis) nana v. Siebold und murina Duj.
33. Litten, Berl. klin. Wochenschr. 1892. S. 959.
34. Lönnberg, Über das Vorkommen des breiten Bandwurmes in Schweden. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. XI. S. 189
35. Lutz, Beobachtungen über die als Taenia nana und flavopunctata bekannten Bandwürmer des Menschen. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. XVI. p. 61.
36. Melnikow, Über die Jugendzustände der Taenia cucumerina. Arch. f. Naturgesch. 1869. Bd. I. S. 62.
37. Mertens, Über Taenia nana. Berl. klin. Wochenschr. 1893. Nr. 44.
38. Milzkuner, Ein Fall von helminthischer perniciöser Anämie. Klinitscheskaja Gasieta. 1866. Cit. nach St. Petersb. med. Wochenschr. 1886. Nr. 41.
39. Minnich, Zur Kenntnis der im Verlaufe der perniciösen Anämie beobachteten Spinalerkrankungen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXI. S. 25.
40. Moniez, Sur le Taenia nana, parasite de l'homme et sur son cysticerque supposé (Cyst. tenebrionis). Compt. rend. Ac. sc. Paris. T. 106. 1888. p. 368.
41. Mosler-Peiper, Tierische Parasiten. Nothnagels spez. Path. u. Therapie. Bd. VI. 1894.
42. F. Müller, Zur Ätiologie der perniciösen Anämie. Charité-Annalen. Bd. XIV. S. 253.
43. Nabias und Dubreuilh, Deux cas de cysticerque en grappe dans les méninges. Journ. med. Bordeaux. 1889. Nr. 21.
44. v. Noorden, Berl. klin. Wochenschr. 1892.
45. Pariser, Verhandl. d. Berl. med. Gesellsch. Berl. klin. Wochenschr. 1893. S. 315.
46. Parona, Di un caso di Taenia flavopunctata riscontrata in una bambina di Varese. Giorn. R. Accad. di med. Torino. Vol. XXXII, 1884. p. 99.
46a. Derselbe, Il Bothriocephalus latus in Lombardia. Rendic. R. Ist. Lomb. Ser. II. Vol. XIX fasc. XIV. 1886.
47. Perroncito, Über die Entwickelung der Taenia mediocanellata. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. XV. S. 800.
48. Helene Podwissotzky, Zur Kasuistik der mit Bothriocephalus latus in Verbindung stehenden Form der progressiven perniciösen Anämie. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. XXIX. S. 223.
49. Redon, Expériences sur le développement rubanaire des Cysticerques de l'homme. Compt. rend. Ac. sc. Paris. T. LXXXV. 1877.
50. Reyher, Beiträge zur Ätiologie und Heilbarkeit der perniciösen Anämie. Arch. f. klin. Med. Bd. XXIX. S. 31.
51. Reymond, Etude de l'anémie pernicieuse progressive. Thèse. Lyon. 1887.
52. Roux, Evacuation de quatre-vingt-dix bothriocephales. Korresp.-Blatt für Schweizer Ärzte. 1887. Nr. 16.
53. Runeberg, Bothriocephalus latus und perniciöse Anämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XLI. S. 304 und Forschritte der Medizin 1890.
54. Scagliosi, Über einen seltenen Ausgang der von der Taenia botrioplitis im Huhndarm herbeigeführten Verletzungen. Arch. f. pathol. Anat. Bd. 145. S. 538.
55. Schapiro, Heilung der perniciösen Anämie durch Abtreibung von Bothriocephalus latus. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XIII. S. 416.
56. Schaumann, Zur Kenntnis der sog. Bothriocephalus-Anämie. Helsingfors 1894.
57. Schimanski, Russkaja Meditsina. 1889. (Russisch). Cit. nach Wiltschur: Zur Pathogenese der progressiven perniciösen Anämie. Deutsche med. Wochenschr. 1893. S. 716.
58. Silbermann, Zur Pathogenese der essentiellen Anämien. Berl. klin. Wochenschr. 1866. Nr. 29 u. 30.
59. Szydlowski, Beiträge zur Mikroskopie der Fäces. Inaug.-Diss. Dorpat 1879.

60. Tschemolossow, Retinalblutungen im Verlaufe der Biermerschen Wurmanämie. Med. Beilagen des Morskoi Sbornik. Bd. III—IV. 1895.
61. Ward, A new human tapeworm. Western. med. Review. 1896. Vol. I. p. 35—37. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. XX. S. 623.
62. Westphalen, Zur subcutanen Blutinjektion nach der v. Ziemssenschen Methode. Petersb. med. Wochenschr. 1889. Nr. 2.
62. Derselbe, Über Kopfschmerzen gastrischen Ursprungs. Berl. klin. Wochenschr. 1891. S. 914.
63. Wjärjuschki, Wratsch. 1893. Nr. 31. p. 685. Cit. nach Schaumann.
64. Wiltschur, Zur Pathogenese der progressiven perniciösen Anämie. Deutsche med. Wochenschr. 1893. Nr. 30 u. 31.
65. Winiarski, Blutuntersuchungen bei anämischen und kachektischen Zuständen, insbesondere bei Lepra. Inaug.-Diss. Dorpat 1892.
66. Wlajew, Zur Frage von der Bedeutung des Bothriocephalus latus in der Ätiologie der pernic. Anämie. Wratsch. 1894. Nr. 25, 26, 27, 28, 29. Ref. Allg. med. Centralztg. 1894.
67. Zschokke, Seltene Parasiten des Menschen. Centralbl. f. Bakt. und Parasit. Bd. XII. S. 497.
67a. Derselbe, Über Bothriocephaluslarven in Trutta salar. Centralbl. f. Paras. Bd. VII. S. 393.
67b. Derselbe, Der Bothriocephalus latus in Genf. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. 1. Nr. 13. 1887.
67c. Derselbe, Ein weiterer Zwischenwirt des Bothr. latus. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. IV. Nr. 14. 1888.
68. Zograf, Note sur la myologie des Cestodes. Congr. intern. de Zool. T. II. sc. à Moscou. 1893. p. 13.
69 Zürn, Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. Bd. V. S. 423.

Allgemeines.

Die beim Menschen schmarotzenden Cestoden gehören zu der Gattung Taenia und Bothriocephalus. Der menschliche Darm ist für gewisse Cystotaenien die einzige Stätte, in welcher sie zur Entwickelung und Geschlechtsreife gelangen können. Die Taenia solium Rudolphi und Taenia saginata Göze sind bisher nur im Darme des Menschen aufgefunden worden. Deffke (15) gelang es allerdings durch Verfütterung des Cysticercus cellulosae bei 2 von 3 Hunden die Taenia solium nach 16 bezw. 24 Tagen in der Länge von 20 resp. 40 mm zu erziehen. Es hatte aber den Anschein, als wenn die Würmer bei Schluss des Experiments schon in der Ausstossung begriffen waren. Versuche mit der Fütterung von Cysticercen der Taenia saginata schlugen fehl.

Die Zahl der beim Menschen vorkommenden Cestoden ist noch keineswegs abgeschlossen. Erst jüngst sind zwei neue Arten beobachtet worden. Ward (61) beschreibt in einer vorläufigen Mitteilung eine neue Taenia des Menschen: Taenia confusa. Die zweite Beobachtung betrifft eine neue Gattung Bothriocephalus, welche von Jjima und Kurimoto in Japan beschrieben worden ist. Wie Blanchard (9), der den Parasiten mit dem Namen B. grandis bezeichnet, berichtet, litt der Patient an Schwindel, Koliken und progressiver Anämie.

Während somit ein Zuwachs der beim Menschen bekannten Cestoden zu verzeichnen ist, wird künftighin die Artberechtigung der Taenia (Cysticercus) acanthotrias in Wegfall kommen. Von Weinland wurde bekanntlich die dem Cysticercus cellulosae in Grösse und Aussehen ungemein gleichende Finne zuerst gefunden und als selbständige Species anerkannt. Ein weiterer Fall ist von Delore (16), ein dritter und vierter Fall von Cobbold (13) bezw. Redon (48) beschrieben worden. Es handelt sich, wie Braun (11) hervorhebt, nicht um eine selbständige Art, sondern um eine Abnormität des Cysticercus cellulosae. Eine derartige seltene Varietät stellt auch der bisher nur im Gehirne und Rückenmarke beobachtete Cysticercus racemosus dar. Von Firket wird übrigens ein derartiger Cysticercus in der hinteren Wand des Herzens beschrieben. Die Blase bildete fünf verschieden grosse Ausläufer, welche alle mit einander kommunizierten.

Der von Hodges (22) beschriebene Fall von Cysticercus tenuicollis beim Menschen wird von Braun als nicht ganz sicher bezeichnet.

Entwickelungsgeschichtliches.

Die im Fruchthalter befindlichen Eier verlassen entweder mit der Proglottide den Darmtraktus oder sie haben sich schon im Darmlumen mit den Fäces vermengt und verlassen mit diesen den Darm. Die Entwickelung des sechshakigen Embryo oder Oncosphaere hat im Uterus schon stattgefunden oder findet nach Ablage der Eier im Wasser statt. Eine Weiterentwickelung vollzieht sich erst dann, wenn die Aufnahme in einen geeigneten Zwischenwirt erfolgt ist. Für die Taenia solium ist vornehmlich das Schwein, für die Taenia saginata das Rind der geeignete Zwischenwirt. Aber auch der Mensch kann den Cysticercus cellulosae acquirieren. Der Cysticercus Taeniae saginatae ist bisher nur selten beim Menschen aufgefunden worden. Völker extrahierte nach einer Mitteilung Stellers (21) einen als Cysticercus saginatae von Colberg bestimmten Blasenwurm aus einem menschlichen Auge. Arndt (1) beschreibt einen zweiten Fall aus der Schädelhöhle. Nabias (43) und Dubreuilh bezeichnen den von ihnen vorgefundenen Cysticercus als zur Taenia saginata gehörend. Vorausgesetzt, dass keine Verwechslungen mit Missbildungen des Cysticercus cellulosae vorliegen, so bleibt doch das ausserordentlich seltene Vorkommen dieses Cysticercus beim Menschen auffällig.

Für den cysticercoiden Jugendzustand (Cryptocystis trichodectis) der Taenia cucumerina Bloch wies Melnikow (36) die Hundelaus (Trichodectes canis), Grassi und Rovelli (20) den Hunde- und Menschenfloh (Pulex serraticeps und irritans) nach.

Über die Herkunft und Entwickelung der Taenia nana v. Siebold ist noch nichts Näheres bekannt. Leuckart (29) vermutet als Zwischenwirt Insekten. Nach Grassi (21) entwickelt sich der Parasit direkt ohne Zwischenwirt wie die wahrscheinlich identische Taenia murina Duj. Das Finnenstadium

dieser Taenie lebt in der Darmwand von Ratten und Mäusen. Nach einer gewissen Zeit bricht die Finne nach dem Darmlumen durch und entwickelt sich bei demselben Individuum zur geschlechtsreifen Taenie. Dass die Taenia nana nur eine Varietät der Taenia murina darstellt, wird von Moniez (40) und Blanchard (9) bezweifelt. Jüngst hat ausserdem v. Linstow (32) auf die erheblichen anatomischen Verschiedenheiten beider Taenien hingewiesen.

Nach den Untersuchungen von Grassi (21) ist die Taenia diminuta Rud. identisch mit der Taenia flavopunctata Weinland und Taenia leptocephala Creplin. Die Taenie bewohnt den Darm der Mäuse und Ratten. Als Zwischenwirt sind von Grassi verschiedene kleine Insekten wie Akis spinosa, Anisolabis annulipes, Asopia flavinalis, Scaurus striatus aufgefunden worden, durch deren zufälligen Genuss die Finnen auch vom Menschen acquiriert werden.

Über die Entwickelung der Taenia madagascariensis Davaine ist noch nichts Näheres bekannt.

Die Entwickelung der Bothriocephaluseier findet im Wasser statt. Nach mehrmonatlichem Aufenthalte im Wasser entwickelt sich in den Eiern die sechshakige Oncosphaere, welche den Eideckel lockert und mit einem Flimmerkleide umgeben im Wasser langsam umherschwimmt. Es ist noch fraglich, ob die Oncosphaere direkt oder erst durch Vermittelung anderer im Wasser lebender Tiere in ihren Zwischenwirt einwandert. Direkte Infektionsversuche bei Hechten und Forellen sind wenigstens fehlgeschlagen. Nach Brauns (11) verdienstvollen Untersuchungen ist die Finne, Plerocercoide, in den Ostseeprovinzen im Hecht (Esox lucius) und in der Quappe (Lota vulgaris) zu suchen. Als weitere Zwischenträger sind von Parona (46) der Barsch (Perca fluviatilis) des Genfer- und der oberitalienischen Seen ermittelt worden. Zschokke (68) in Genf fand die Bothriocephalusfinnen ferner in Lota vulgaris, Perca fluviatilis, Salmo umbla, Trutta vulgaris und lacustris und Thymallus vulgaris. Jjima (36) fand in Japan die Finnen in Onchorhynchus Perryi, Löneberg (34) in den Hechten des Mälarsees wie in Norrland in Coregonus lavaretus und C. albula. In den Donauländern sind nach Babes (3) die Barsche und Karpfen die gewöhnlichen Zwischenwirte.

Die Ausbildung der Gliederkette erfolgt bei den einzelnen Bandwürmern in verschieden langer Zeit und ist nicht abhängig von der Länge der Kette. Die 2—3 m lange Taenia solium gebraucht ca. 11—12 Wochen zu ihrer Ausbildung. Die mittlere Länge des Bothriocephalus latus beträgt 5—9 m. Das Wachstum des Bothriocephalus ist ein sehr rasches. Schon in 3—4 Wochen ist die Ausbildung der ganzen Kette erreicht. Braun (11) fand bei seinen Versuchen eine tägliche Längenzunahme von 8,6 bis 8,9 cm, Zschokke eine solche von 5,2, 6,3 und 8,2 cm, nur einmal 2,2 cm. Das Maximum des Längenwachstums und der allgemeinen Entwickelung der Taenia saginata fällt, wie Perroncito (47) beobachtete, in den zweiten Monat, d. h. in den Zeitraum, in welchem der Parasit seinen Organismus vollendet und zur Reife

gelangt. Während im ersten Monat ein täglicher Zuwachs von 3 cm Länge stattfindet, erfolgt im zweiten Monat eine tägliche Längenzunahme von 14 cm.

Als ein bemerkenswertes differentialdiagnostisches Merkmal zwischen Taenia solium und saginata betrachtet Blanchard (9), dass bei der Taenia solium die Genitalpori regelmässig, bei der Taenia saginata unregelmässig alternieren. Cholodkowsky (12) vermag dieses Unterscheidungsmerkmal nicht anzuerkennen, eine Ansicht, der wir uns nur anschliessen können. Das Alternieren der Geschlechtspori erfolgt bei der Taenia solium ebenso unregelmässig, wie bei der Taenia saginata.

Ein bemerkenswerter Fall von Taenia solium ohne Haken ist von Condorelli-Francaviglia (14) beschrieben worden.

Missbildungen des Kopfes und der Gliederkette der Taenien kommen bei der Taenia solium, saginata, wie bei Bothriocephalus vor. Eine eingehende Darstellung derselben hat Blanchard (9) gegeben.

Zur Symptomatologie.

Während so manche Parasitenträger erst durch den Abgang von Proglottiden auf ihr Leiden aufmerksam werden, bestehen bei anderen lokale wie allgemeine Störungen. Es ist verständlich, dass die Taenie als fremder Körper im Darmkanal wirken und auf die von ihr bewohnte Strecke einen starken Reiz ausüben kann. Wahrscheinlich ist die Hakenkranzbewaffnung vieler Taenien nicht völlig gleichgültig. Zürn (70) konnte diese vielfach geleugnete Thatsache durch eine Beobachtung bei der Taenia crassicollis felis im Duodenum der Katze nachweisen: „Beobachtet man, wie die Spitzen der Taenienhaken in und zwischen die Lieberkühnschen Drüsen eingreifen, so wird man einsehen, dass diese Chitinhaken nicht nur zum Einbohren benützt werden, sondern dass sie unter Umständen zu nicht unbedeutender traumatischer Thätigkeit verwendet werden können.“ Zu welchen erheblichen Verletzungen die Taenia botrioplites im Darm des Huhnes führen kann, hat jüngst Scagliosi (54) mitgeteilt.

Unter den allgemeinen Erscheinungen, welche durch die Bandwürmer bedingt werden können, sind zunächst die Ernährungsstörungen zu nennen: Bleiches Aussehen, allgemeines Schwächegefühl, Müdigkeit, Unlust zur Arbeit etc. Es ist leicht erklärlich, dass die tägliche Entziehung nicht ganz unerheblicher Mengen leicht assimilierbarer Nährstoffe besonders bei schwächlichen Individuen eine Rückwirkung auf das Allgemeinbefinden äussern kann. Bei Bothriocephalusträgern erlangen zuweilen die Störungen des Allgemeinbefindens, die anämischen Zustände speziell eine solche Höhe, dass sich ein Krankheitsbild entwickeln kann, welches den Charakter der perniciösen Anämie annimmt.

Als Ursache der bedrohlichen Erscheinungen wurde von Reyher (50), Runeberg (53) und Schapiro (55) die bestehende Helminthiasis angenommen. Schon zuvor hatte Albrecht (cit. nach Wiltschur [64]), Botkin (10) und Hoffmann (24) bei Fällen mehr oder minder schwerer Anämie, die mit Bothriocephalus latus und Taenia solium kompliziert waren, durch Ab-

treibung der Parasiten völlige Heilung erzielt. Gegen die Ansicht der genannten Forscher, die durch Bothriocephalus bedingten Anämien als perniciöse Anämien aufzufassen, wurden von Quincke, Heller, Immermann und besonders Biermer (7) Bedenken erhoben und betont, dass die echte perniciöse Anämie mit Bothriocephalus und anderen Wurmkrankheiten nichts zu thun habe. Auch v. Holst (25) erhob den Einwand, dass sich die Bothriocephalusanämie in manchen Punkten von der perniciösen Anämie unterscheide, da Fieber, Blutungen und die wichtigsten Blutbefunde fehlen sollten.

Einen entgegengesetzten Standpunkt nahm Lichtheim (31) ein, welcher betont, dass es sich bei der perniciösen Anämie nicht um eine anatomische Einheit handele, sondern nur um ein symptomatisches Ensemble, welches durch die verschiedenartigsten Ursachen bedingt sein könne. Die enorme Verdünnung des Blutes, die grossen kernhaltigen roten Blutzellen, welche nach Ehrlich für perniciöse Anämie charakteristisch sind, der relativ gute Farbstoffgehalt der roten Blutkörperchen, das Fehlen der bei sekundärer Anämie konstanten Leukocytose, das Vorhandensein von Fieber und Netzhautblutungen sprachen in einem von F. Müller (42) beobachteten Falle von Bothriocephalusanämie mit Bestimmtheit dafür, dass es sich um einen Fall wirklicher perniciöser Anämie handelte. Die Erfolglosigkeit der Kur in diesem wie auch in einem von Lichtheim beobachteten Falle spricht, wie Müller betont, keineswegs gegen den ätiologischen Zusammenhang. Ist einmal die Anämie zu einem bedeutenden Grade angewachsen, so kann sie als selbständiges Leiden unaufhaltsam ablaufen. In vier durch Bothriocephalus hervorgerufenen Fällen schwerer progressiver Anämie, welche Tschemolossow (60) beobachtete, waren die Retinalblutungen aus einer Extravasation der roten Blutkörperchen entstanden. Auf Grund einer reichen Erfahrung (38 Fälle) kommt Schaumann (56) ebenfalls zu dem Schluss, dass die Fälle von Anämie bei Bothriocephalus latus sich in ihrem anatomischen wie symptomatischen Bilde in Nichts von der progressiven Anämie unterscheide.

Weitere Fälle, in welchen die bestehenden schweren anämischen Erscheinungen durch Bothriocephalus kompliziert bezw. hervorgerufen waren, sind von Kisel (28), Wjärjuschki (63), Schimanski (57), Westphalen (62). Dehio (17), Winiarski (65), Minnich (39), Pariser (45) u. a. mitgeteilt worden. Nur wenige Forscher sprechen sich direkt gegen den ätiologischen Kausalkonnex zwischen Bandwurm und Anämie aus, so Podwissotzky (48), Reymond (51) und Roux (52).

Ein Zweifel daran, dass der Bothriocephalus in der Ätiologie der perniciösen Anämie in gewissen Gegenden eine Bedeutung hat, dürfte kaum noch bestehen. Übrigens ist von Eisenlohr (18) ein Fall schwerer Anämie durch Abtreibung einer Taenia saginata schnell geheilt worden.

Es fragt sich, durch welche Verhältnisse bei der keineswegs grossen Quote der Parasitenträger die anämischen Erscheinungen herbeigeführt werden.

Die Zahl der im Darm vorhandenen Bothriocephalen ist für das Zustandekommen der Anämie gleichgültig. Roux trieb 90 Exemplare ab; Heller stiess bei der Autopsie einer Geisteskranken auf 78 Exemplare. In beiden Fällen bestand bei Lebzeiten kein Zeichen von Anämie.

Die Hypothese Botkins, dass die Anämie auf einer durch beständige Reizung der Darmschleimhaut bewirkten reflektorischen Veränderung des hypothetischen Blutbildungscentrums beruhe, steht, wie Schaumann (56) hervorhebt, im Gegensatz zu der relativen Seltenheit der Erkrankung der Bothriocephalusträger. Ebensowenig ist die Vermutung Reyhers (50) erwiesen, dass der Bothriocephalus ein blutsaugender Parasit ist, noch die weitere Annahme, dass durch denselben schädigende Organismen dem Blute zugeführt werden. Schapiro (55) glaubt, dass der schädliche Einfluss durch den Übertritt eines vom Bandwurm produzierten chemischen Giftes in das Blut bewirkt wird. Dieses Gift werde möglicherweise nur unter gewissen Bedingungen, wie etwa durch Erkranken oder Absterben des Bandwurmes gebildet. Wiltschur (64) steht auf dem nämlichen Standpunkte. Nach Dehio (17) werden durch den im Darm abgestorbenen und faulenden Parasiten toxische Substanzen produziert, deren deletäre Wirkungen aufs Blut die Anämie herbeiführen. Wenn bei lebenden Parasiten die Anämie auftritt, so sind nach Dehio die untersten Segmente des Wurmes abgerissen aber nicht ausgestossen, sondern im Darm in Fäulnis übergegangen.

Litten (33) und v. Noorden (44) vertreten einen ähnlichen Standpunkt. Litten hebt hervor, „dass zwischen dem Auftreten eines Bothriocephalus und der Entwickelung einer schweren Anämie noch ein bis jetzt unbekanntes Zwischenglied fehlen müsse, welches in letzter Instanz die Ursache der fehlerhaften Blutbildung darstellt.“ Schaumann schliesst sich dieser Ansicht in seiner eingehenden Arbeit völlig an. Es lässt sich nach Schaumann durch eine derartige Annahme am leichtesten erklären, „warum der breite Bandwurm lediglich in einer sehr geringen Anzahl Fälle eine schwere Anämie verursacht und gleichfalls, wie es möglich ist, dass der Parasit sich während mehrerer Jahre im Darme eines Menschen aufhalten kann, ohne irgendwelche krankhaften Symptome zu erzeugen und trotzdem in einem gegebenen Momente Anlass zur Entwickelung einer schweren, ja sogar tödlichen Anämie geben kann. Ferner lässt es sich unter der genannten Voraussetzung am besten verstehen, dass eine Person, die vor kürzerer oder längerer Zeit eine Bothriocephalus-Anämie überstanden hat, trotz einer erneuten Infektion mit Bandwurm durchaus gesund verbleiben kann.“

Jedenfalls ist ein infizierendes Agens im Darme ausserhalb oder innerhalb des Wurmes vorhanden, welches entweder die hämatopoetischen Organe schädigt oder eine gesteigerte Zerstörung der Blutkörperchen verursacht. Schaumann weist auf die Silbermannschen Untersuchungen hin, welche ergeben haben, dass schwere Anämien durch eine erhöhte Blutkörperchen-

destruktion entstehen können. Ob die von Silbermann (58) hierbei hervorgerufene Hämoglobinurie auch bei der Bothriocephalusanämie besteht, ist noch nicht erwiesen. Für die Richtigkeit der Schaumannschen Anschauung, dass eine gesteigerte Zerstörung der Blutkörperchen bei der Bothriocephalusanämie vorliegt, spricht die Geschwindigkeit der Blutregeneration während der Konvalescenz. Auch der mehr oder weniger ausgesprochene Konjunktival-Ikterus, wie die Dunkelfärbung des Urins, Zeichen einer gesteigerten Destruktion roter Blutkörperchen [Birch-Hirschfeld (8)], würde hierfür ein Argument sein. Dass schliesslich durch derartige schwere anämische Zustände auch die hämatopoetischen Organe in Mitleidenschaft gezogen werden, weist Schaumann nicht zurück.

Askanazy (2) hält es für wahrscheinlich, dass erst die längere Einwirkung der von den Parasiten gelieferten toxischen Substanzen auf das Blut eine Alteration desselben hervorruft. Der anämische Symptomenkomplex scheint nach Askanazy erst bei einem gewissen, individuell verschiedenen Intensitätsgrade der Blutintoxikation zustande zu kommen. Auch Wlajew (66) glaubt, dass das Alter auf das Zustandekommen der perniciösen Anämie einen Einfluss ausübt, d. h. dass sich dieselbe öfters in den Fällen entwickele, in denen die Ansiedelung des Parasiten im relativ jugendlichen Alter erfolgt. Von Interesse ist übrigens die von Askanazy gemachte Beobachtung, dass Ehrlichs Anschauung von der ungünstigen prognostischen Bedeutung der Megaloblasten im anämischen Blute nicht zutrifft.

Von sonstigen Erscheinungen bei bestehender Helminthiasis sind besonders zu nennen: Schwindel, Ohnmachtsanfälle, Cephalalgie, Mydriasis, Gesichts- und Gehörsstörungen, Konvulsionen, welche mitunter den Charakter epileptiformer Anfälle annehmen können. Von manchen Autoren wird allerdings die Entstehung derartiger Erscheinungen geleugnet, die Bandwurmkrankheit nur als eine zufällige Komplikation betrachtet, wie sie es ja auch häufig ist. Lewin (30) ist der Ansicht, dass die nervösen Erscheinungen nicht vom Bandwurm, sondern von einer Finneninvasion der Centralorgane hervorgerufen würden. Derartige nervöse Symptome werden jedoch nicht bloss bei Trägern der Taenia solium, sondern auch bei denen der Taenia saginata beobachtet. [Mosler-Peiper (41)].

Besonders häufig erscheint nach Grassi die Taenia nana von nervösen Symptomen begleitet zu werden; Grassi (26) sah bei 14 Fällen fünfmal schwere Störungen: epileptiforme Anfälle, Schwäche der geistigen Fähigkeiten, Melancholie, Bulimie. Auch Comini und Perroncito berichten über ähnliche Vorkommnisse.

In allen Fällen, in welchen derartige Störungen bestehen, wird der Beweis, dass dieselben von der Helminthiasis abhängen, nur dann als erbracht gelten, wenn die Symptome alsbald nach der Abtreibung der Taenie schwinden.

Die nervösen Erscheinungen werden gemeinhin als Reflexsymptome aufgefasst, hervorgerufen durch den Reiz, welchen die Parasiten im Darme hervorrufen. Uns scheint es als wenn auch in derartigen Fällen die Resorption toxischer Stoffe in Frage kommen muss.

Wenn somit das Symptomenbild der Bandwurmkrankheit ein sehr mannigfaches sein kann, so bildet hinwiederum in anderen Fällen der Abgang von Proglottiden das einzige Zeichen der Erkrankung. Der Proglottidenabgang ist zugleich auch neben dem mikroskopischen Nachweis von Bandwurmeiern das einzige sichere Symptom.

c) Taenia Echinococcus v. Siebold.

Litteratur.

1. Achard, De l'intoxication hydatique. Arch. gén. de méd. 1888. p. 410 u. 572.
2. Bider, Echinococcus multilocularis des Gehirns nebst Notiz über das Vorkommen von Echinokokken in Basel. Virchows Arch. Bd. CXLI S. 27 und Roth: Über einen Fall von Echinococcus multilocularis. Korresp.-Blatt f. Schweizer Ärzte. 1893. S. 627.
2a. Derselbe, Echinococcus multilocularis des Gehirns. Virchows Arch. Bd. 141. S. 178.
3. Böttcher, Beitrag zur Frage über den Gallertkrebs der Leber. Virchows Arch. Bd. XV. S. 352.
4. Boncour, Des Kystes hydatiques des membres. Thèse de Paris 1878.
5. Bouchard, Leç. sur les auto-intoxications dans les maladies. Paris 1877. p. 175.
6. v. Bramann, Diskussion. Deutsche med. Wochenschr. 1888. S. 640.
7. Braun, Die tierischen Parasiten des Menschen. Würzburg 1895.
8. Brunner, Ein Beitrag zur Behandlung des Echinococcus alveolaris hepatis. Münch. med. Wochenschr. 1891. Nr. 29.
9. Bruns, Leberresektion bei multilokulärem Echinokokkus. Deutsche med. Wochenschr. 1896. Nr. 27. Vereinsbeilage.
10. Bryant, Transact. of the clin. Sov. 1877/78. Vol. XI. p. 230.
11. Chachereau, Un Kyste hydatique du poumon, Urticaire hydatique. Thèse de Paris. 1884.
12. Danlos, Thèse de Paris 1879.
13. Debove, Soc. méd. des hôp. 12 Oct. 1887. p. 425 und C. R. Acad. des sciences 19 Dec. 1877 u. 1888. p. 1285.
14. Dieulafoy, Kyste suppurée, quarante-sept aspirations simples, guérison. Gaz. hebd. 1877. p. 471.
15. Dürig, Über die vikariierende Hypertrophie der Leber bei Leberechinokokkus. Inaug.-Diss. München 1892.
16. Duvernoy, De l'ouverture des Kystes du foie dans plèvre et dans les bronches. Thèse de Paris 1879.
17. Féréol, Observation des Kystes hydatiques du foie ouverts dans la péritoine. Bull. de l'acad. d. méd. 1880. Nr. 21.
18. Friedreich, Beiträge zur Pathologie der Leber und Milz. Virchows Arch. Bd. XXXIII. S. 16.
19. Gratia, La presse méd. belge. XXXV. Nr. 37.
20. Guillebeau, Zur Histologie des multilokulären Echinokokkus. Virchows Arch. Bd. 119. S. 108.
21. Heschl, Prager Vierteljahrschr. Jahrg. XIII. 1856. S. 36.
22. Hohl, Über Verimpfung des Echinokokkus durch Punktion. Inaug.-Diss. Halle 1892.

23. Huber, Ein Fall von Echinococcus multilocularis der Gallenblase. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 48. S. 432.
23a. Derselbe, Echinococcus multilocularis der Nebenniere. Ibid. Bd. V. S. 139.
24. Humphrey, An inquiry into the severe symptoms occasionally following puncture of hydatid cysts of the liver. Lancet 1887. Vol. I. p. 120.
25. Jaccoud, Leçons de clinique méd. Paris 1885. p. 126.
26. Jenkins, Austral. med. Gaz. 1885—86. Vol. V. p. 246.
27. Kanzow, Echinokokkus und spontane Fraktur des Oberschenkels. Virchows Archiv. Bd. LXXIX. p. 180 u. 183.
28. Kirmisson, De l'influence du traumatisme sur le développement des Kystes hydatiques. Arch. gén. Nov. 1883. p. 513 u. Gaz. des hôp. 1883. p. 129.
29. Klebs, Handbuch der path. Anat. Bd. II. 1869. S. 511.
30. Klemm, Zur Kenntnis des Echinococcus alveolaris der Leber. Inaug.-Diss. München 1883.
31. Krause, Echinokokken der Bauchhöhle. Deutsche med. Wochenschr. 1889. S. 952 und Diskussion.
32. Krückmann, Über Fremdkörpertuberkulose und Fremdkörperriesenzellen. Virchows Arch. Bd. 138. Supplementheft. S. 138.
33. Küchenmeister und Zürn, Die Parasiten des Menschen. Leipzig.
34. Langenbuch, Deutsche Chirurgie. Chirurgie der Leber und Gallenblase. I. Teil. 1894.
35. Lebedeff und Andrejew, Transplantation von Echinokokkusblasen von Menschen auf Kaninchen. Virchows Arch. Bd. 118. S. 552.
36. Lehne, Über seltenere Lokalisationen des multilokularen Echinokokkus beim Menschen nebst Bemerkungen über die durch Echinokokken hervorgebrachten histologischen Veränderungen. Arch. f. klin. Chir. Bd. LII. S. 534.
37. Leuckart, Die Parasiten des Menschen. Leipz. u. Heidelb. 1879 u. 1886.
38. Lihotzky, Sieben Fälle von operativ geheilten Echinokokkengeschwülsten. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. XXIII. S. 116.
39. Madelung, Beiträge mecklenburgerischer Ärzte zur Lehre von der Echinokokkenkrankheit. Stuttgart 1885.
39a. Derselbe, Korrespondenz-Blatt des Allgem. Mecklenburg. Ärztevereins. 30. Nov. 1885. Nr. 87.
40. Mangold, Über den multilokulären Echinokokkus und seine Taenie. Inaug.-Diss. Tübingen 1892 u. Berl. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 2 u. 3.
41. Mejer, Statistische Beiträge zu dem Vorkommen tierischer Parasiten bei Schlachttieren. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene. 1892. S. 125.
42. Morin, Deux cas de tumeurs à échinocoques multiloc. Thèse. Lausanne 1876.
43. Mosler-Peiper, Tierische Parasiten. Nothnagels spez. Pathol. u. Therapie. Bd. VI.
44. Moursson et Schlagdenhauffen, Nouv. rech. chim. et physiol. sur quelques liquides organiques. C. R. Acad. des sciences. Oct. 1882. p. 791.
45. Müller, Beitrag zur Kenntnis der Taenia echinococcus. Münch. med. Wochenschr. 1893. S. 225.
45a. Derselbe, Beiträge zur klin. Chirurgie. 1886. Bd. II.
46. Naunyn, Entwickelung des Echinokokkus. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1862. S. 612.
47. Neisser, Die Echinokokkenkrankheit. Berlin 1877.
48. Peiper, Die Verbreitung der Echinokokkenkrankheit in Vorpommern. Stuttgart 1894.
49. Ponfick, Über Rekreation der Leber beim Menschen. Festschrift der Assistenten R. Virchows. Berlin 1891.
50. Rasmussen, Bitrag til Kundskal om Echinococcernes udvikling. Naturh. foren. videnskab. meddelelser. 1865. p. 1.
51. Scheuthauer, Helminthologische Notizen. Med. Jahrb. Bd. XIV. S. 17.
52. Sokolow, Ein Fall von Leberechinokokkus. Allg. med. Centralztg. 1894. Nr. 58.
53. Schrötter, Echinokokkus der Lunge. Med. Jahrb. Bd. XIV. S. 13.
54. Trendelenburg, Demonstration. Verhandlg. d. Deutsch. Gesellsch. f. Chirurgie. Bd. X. 1881. S. 60.

55. Verneuil, Soc. de chir 1885. Gaz. d. hôp. 1885 Nr. 5 und 1887 p. 456. Gaz. de Paris 1890. p. 46.
56. Vierordt, Multilokulärer Echinokokkus. Freiburg 1886, und: Der multilokuläre Echinokokkus der Leber. Berl. Klinik. H. 28.
57. Virchow, Die multilokuläre, ulcerirende Echinokokkengeschwulst der Leber. Verhandl. der phys. med. Gesellsch. in Würzb. 1856. Bd. VI.
58. Vogler, Korrespondensblatt für Schweizer Ärzte. 1885. S. 191 u. 587.
59. v. Volkmann, Verhandl. des VI. Kongr. f. Chir. 1877. S. 97.
60. Wechselmann siehe Madelung, Beiträge Mecklenb. Ärzte etc. S. 214.

Allgemeines.

Die Taenia Echinococcus findet sich vornehmlich im Dünndarm des Hundes; auch beim Schakal und Wolf ist dieselbe angetroffen worden. Durch Natterer wurde in Brasilien bei Felis concolor die Taenia Echinococcus gefunden. Unsere Hauskatze scheint sich zur Aufzucht der Taenia Echinococcus nicht zu eignen; es sind wenigstens diesbezügliche Übertragungsversuche misslungen (Leuckart [37], Peiper [48]). Küchenmeister (33) hält, nicht ohne den lebhaften Widerspruch Leuckarts, das Vorkommen der Taenia Echinococcus beim Menschen für möglich.

Die cystöse Finne der Taenie, Echinococcus polymorphus, kommt in den Organen des Schafes, Rindes und Schweines, seltener beim Hund, Katze, Esel, Pferd u. s. w. vor. Auch beim Menschen wird der Echinokokkus angetroffen und zwar in einzelnen Ländern besonders häufig, wie auf Island, in Victoria und Tasmanien. In Deutschland zählen Mecklenburg und Vorpommern zu denjenigen Gegenden, in welchen die Echinokokkenkrankheit eine grosse Verbreitung besitzt. In Mecklenburg wurden in 23 Jahren 182 Echinokokkenerkrankungen beobachtet. Auf eine Quadratmeile kommt demnach in diesem Lande 0,67 Erkrankung (Madelung [39]), in Vorpommern in einem 34 jährigen Zeitraume 150 Erkrankungen, auf eine Quadratmeile 0,33 Erkrankung. Neuvorpommern hat sogar auf die Quadratmeile 1,13 Erkrankungen aufzuweisen (Peiper [48]).

Für den Menschen wie für die Haustiere bildet der Hund den gewöhnlichen, wenn nicht einzigen, Überträger der Infektionskeime. Je grösser die Zahl der Hunde in einem infizierten Lande ist, um so höher muss die Gefahr der Ansteckung sein. In Island ist das Verhältnis der Hunde zu den Menschen wie 1:3. Für Mecklenburg wo das Verhältnis 1:18 ist, glaubt Madelung nicht, dass die Häufigkeit der Hunde die Verbreitung der Echinokokkenkrankheit erkläre. Anders in Vorpommern, wo im Jahre 1876 im Kreise Greifswald 1 Hund auf 14,4 Personen, in den ländlichen Bezirken aber das Verhältnis von 1:8,5 konstatiert wurde. Eine wesentliche Änderung haben diese Zahlen in neuerer Zeit nicht erfahren.

In infizierten Gegenden wird ohne Zweifel der Hund die Taenia Echinococcus des häufigeren beherbergen. Leider wissen wir über die Verbreitung

der Taenie bei Hunden nur wenig. In Island wurde sie bei 28 %, in Kopenhagen bei 0,4 %, in Zürich bei 3,9 %, in Lyon bei 7,1 %, in Berlin bei 1,8 %, in Leipzig bei 0 % der untersuchten Hunde gefunden (Braun [7]).

Auch in der vorpommerischen Echinokokkenstatistik ist es schwer „direkt den Nachweis zu finden, dass durch gewisse Sitten und Gewohnheiten der Bevölkerung, Geschlecht, Stand oder Beruf, Land- oder Stadtleben eine besonders schwer ins Gewicht fallende Disposition für die Erwerbung des Parasiten geschaffen wird. — Die Zahl der Wege, auf welchen in infizierten Gegenden die durch zahlreiche Hunde ausgestreuten Eier der Taenie schliesslich in den Darmtraktus gelangen, ist eine unendlich grosse, sodass nicht mit Notwendigkeit ein intimer Umgang der Erkrankten mit Hunden stattgefunden haben muss“ (Peiper [48]).

Madelung hält es übrigens auch für möglich, dass der Fuchs Träger und Verbreiter der Taenia Echinococcus sein kann. Wie Madelungs Ermittelungen für Mecklenburg ergeben haben, ist die Zahl der Füchse in diesem Lande eine sehr grosse. Die Taenie ist aber weder bei den Füchsen Mecklenburgs noch überhaupt beim Fuchs gefunden worden. In Vorpommern wird der Fuchs in den Jagdrevieren nur seltener angetroffen. Landois (48) untersuchte wiederholt die Eingeweide von Füchsen mit negativem Resultat. Fütterungsversuche schlugen fehl.

Seitdem feststeht, dass die beim Menschen und seinen Haustieren vorkommenden Echinokokken Finnenzustände eines und desselben Bandwurmes sind, ist es nicht mehr zweifelhaft, dass die Echinokokkenkrankheit bei Tier und Mensch dadurch ermöglicht und unterhalten wird, dass der Hund die bei den Haustieren gewachsenen Finnen sich einverleibt. Die Zahl der Möglichkeiten für die Verbreitung der Echinokokkenkrankheit in einem Lande wird daher abhängen von der Menge der daselbst gehaltenen Haustiere (Madelung [39]) und der Verbreitung der Echinokokkenseuche unter denselben (Peiper [48]). Thatsächlich besitzen diejenigen Länder, in welchen die Echinokokkenkrankheit besonders häufig vorkommt, einen hervorragend hohen Viehstand, wie Island, Victoria, Mecklenburg und Vorpommern. Über die Ausbreitung der Echinokokkenseuche unter den Haustieren lagen bisher nur spärliche Mitteilungen, wie die von Mejer (41) gegebene vor. Wir haben uns bemüht, einen Überblick über die Verbreitung dieser parasitären Krankheit zu gewinnen und haben aus 52 Schlachthausberichten festgestellt, dass die Echinokokkenseuche durchschnittlich bei 10,79 % Rindvieh, bei 9,83 % Schafen und bei 6,47 % der Schweine in einem gewissen Zeitraume beobachtet wurde. Vorpommern und Mecklenburg stehen in der Häufigkeit der Echinokokkenseuche allen anderen Gegenden voran. Geradezu enorm ist die Verbreitung der Seuche im Kreise Greifswald. In einem halbjährigen Zeitraume wurden 68,58 % Rinder, 51,02 % Schafe und 4,93 % Schweine erkrankt gefunden. Ähnlich steht es in Mecklenburg. Interessant ist die Beobachtung,

dass in den hinterpommerschen Kreisen bei hohem Viehstand der Echinococcus hominis und veterinorum nur selten vorkommt.

Die Häufigkeit der bei den Bewohnern eines Landes vorkommenden Echinokokken steht in proportionalem Verhältnis zu der Verbreitung der Echinokokkenseuche unten den Haustieren (Peiper).

Aussaat der Keime.

Der Echinokokkus tritt meist nur in einem Organ auf, gelegentlich entwickeln sich Keime in den verschiedenen Organen weitere Blasen (Echinococcus multiplex). In der Bauchhöhle ist der multiple Echinokokkus keine Seltenheit. Manche Autoren führen das multiple Auftreten auf mehrfache Infektionen zurück. Neisser (47) wendet dagegen mit Recht ein, dass schon unter für die Infektion günstigen Bedingungen die einmalige Acquisition von Echinokokkenkeimen eine seltene ist. Die exogene Tochterblasenbildung wird nur für die Fälle in Betracht kommen, in welchen die Blasen dicht gedrängt neben einander liegen, Meist wird eine einmalige, aber massenhafte Infektion zu Grunde liegen. Die verschiedenen Grössenverhältnisse geben keinen Gegenbeweis für diese Erklärung (Leuckart [37]).

v. Volkmann (59) hat auf Grund einer klinischen Beobachtung auf die Möglichkeit hingewiesen, dass durch die Punktion oder spontane Ruptur einer Echinokokkenblase, Brutkapseln und Scoleces in die Bauchhöhle gelangen können, woselbst sie sich im weiteren Verlaufe zu selbständigen Blasen entwickeln können. Auch Péan, Rendu (erwähnt von Féréol [17]) äussern sich in ähnlichem Sinne. Hier wie in den von Lihotzky (38), Gratia (19), Verneuil (55), Hohl (22), Krause (31) und uns (Fall von Pernice beobachtet [48]) erwähnten Fällen handelte es sich um eine massenhafte Aussaat von Echinokokkenbrut, welche im Anschluss an eine Punktion oder durch Berstung des Sackes erfolgt war. Lehne (36) wendet gegen die Fälle ein, dass der Beweis fehlt, dass die in der Bauchhöhle vorgefundenen Blasen noch lebensfähig waren und sich weiter entwickelt hatten.

Lebedeff und Andrejew (35) suchten experimentelle Beweise für die klinische Beobachtung der Transplantation von Echinokokkenblasen vom Menschen auf das Kaninchen zu erbringen. Die genannten Autoren führten Tochterblasen, die fünf bezw. drei Tage zum Teil in einer etwa 50%igen Spiritusläsung aufbewahrt, mit 2½% Karbolwasser abgewaschen waren, in die Bauchhöhle zweier Kaninchen ein. Nach drei bezw. fünf Monaten glauben die Verfasser, dass mehrere der Blasen sich weiterentwickelt, sogar Tochterblasen gebildet haben. Aus der Beschreibung der näheren Verhältnisse scheint uns nur das eine sicher zu sein, dass einzelne der eingeführten Blasen nicht resorbiert worden sind. Wir selbst (48) haben bei fünf Kaninchen einem Hunde und einem Schafe diese Versuche nachgeprüft unter Verwendung von noch lebenswarmen Blasen. Bei mehreren Versuchstieren waren

nach einigen Monaten die kleinen Blasen zu einem etwa wallnussgrossen Konglomerat vereinigt, welcher umschlossen war von einer bindegewebigen Kapsel. Eine Fortentwickelung hatte nicht stattgefunden, vielmehr befanden sich die Bläschen in einer regressiven Metamorphose; die Köpfchen waren abgefallen. Beim Hunde fanden sich nur noch geringe Reste der eingeführten Blasen, beim Hammel konnten wir Blasenreste überhaupt nicht mehr vorfinden. Wir würden unser negatives Resultat gern einem positiven unterordnen, wenn letzteres durch einwandsfreie Untersuchungen gewonnen worden wäre.

Mehrfach ist behauptet worden, dass ein örtliches Trauma von Einfluss auf die Entwickelung eines Echinokokkus sein könne. So berichten Boncour (7), Danlos (12) und Duvernoy (16) über Beobachtungen, bei welchen mehr oder minder kurze Zeit nach einem Trauma sich Echinokokkengeschwülste in den verletzten Organen entwickelt hätten. Drei weitere Fälle werden von Kirmisson (28), ein Fall von Sokolow (52) erwähnt, in welchen Haut- oder Leberechinokokken anscheinend nach einem Trauma entstanden waren. Bei einem von v. Bramann (6) operierten Patienten soll sich sechs Jahre nach einer Kontusion eine Geschwulst entwickelt haben, die nach drei Jahren eine bedeutende Dickenzunahme zeigte und sich als enormer Echinokokkensack später erwies. Hier wie in den anderen Fällen kann es sich um ein rein zufälliges Zusammentreffen von Trauma und Echinokokkenentwickelung handeln. Langenbuch (34) hält die Annahme für diskutabel, dass ein im Blut kreisender Echinokokkenembryo, der sonst untergegangen wäre, in dem durch Quetschung biologisch veränderten Gewebe doch noch Bedingungen für seine Entwickelung gefunden haben könnte. Lehne (Lubarsch) glaubt, dass für die besondere Lokalisation der Echinokokken mehrere Faktoren (Verhältnis des Kapillarquerschnittes zur Grösse der Onkosphären, Trauma und Hyperämie aus anderen Gründen) massgebend sein können und führt dies näher für die Echinokokken der Wirbelsäule und der Mamma aus.

Entwickelung der Echinokokkusblase.

In langsamem Wachstum entwickelt sich die Echinokokkenblase, deren Wand aus einer geschichteten Cuticula und einer Parenchymschicht zusammengesetzt ist. Aus letzterer entstehen 1. die Brutkapseln und ihre Scoleces, 2. aus den zwischen der Cuticula gelegenen Reihen der Parenchymschicht Tochterblasen, welche entweder nach aussen durchbrechen und als Auf- oder Anlagerung der Mutterblase erscheinen, Echinococcus granulosus s. simplex s. exogenes oder nach innen den Echinococcus hydatidosus s. endogenes bilden. Auch durch regressive Metamorphose des Scoleces und der Brutkapseln erfolgt nach Naunyn, Rasmussen, Leuckart die Tochterblasenbildung, ein Vorgang, der von Braun noch bezweifelt wird.

Eine dritte Form des Echinokokkus ist der Echinococcus multilocularis, welcher früher für ein Alveolarkolloid gehalten, durch Virchow als Echino-

kokkus erkannt wurde. Der Echinococcus multilocularis findet sich in der weit überwiegenden Mehrheit der Fälle in der Leber.

Von Huber (23) ist je ein Fall aus der Gallenblase, der Nebenniere, von Bider (2) im Gehirn, von Scheubhauer (51) an der Uterus- und vorderen Bauchwand, von Böttcher (3) im Duodeum, von Kanzow (27), Trendelenburg (54) und Müller (45) je ein Fall im Knochen aufgefunden worden. Der von Schrötter (53) in der Lunge gefundene multilokuläre Echinokokkus wird in seiner Echtheit von Huber bezweifelt; auch der von Heschl (21) beschriebene Fall im Darm, Bauchfell und Netz entspricht nicht völlig dem typischen Bilde. Den primären Sitz der durch äussere Proliferation in das benachbarte Gewebe übergreifenden Echinokokkengeschwulst ist Virchow und Klebs (29) geneigt, in die Lymphgefässe, Leuckart (37) in die Blutgefässe, Schröder van der Kolk [cit. nach Virchow (52)], Friedreich (18) und Morin (42) in die Gallengänge zu verlegen.

Das Vorkommen des multilokulären Echinokokkus ist bisher nur auf einem relativ kleinem Gebiet beobachtet worden und zwar nach Vierordt am häufigsten in Württemberg, in der Schweiz und Bayern, demnächst in Österreich und Russland, vereinzelt in Preussen, Baden und Nordamerika. In Mecklenburg wie in Vorpommern ist nur je ein Fall bei dem grossen Echinokokkenmaterial dieser Länder beobachtet worden.

Der charakteristische alveolare Bau, wie die auffällige Verschiedenheit in der geographischen Verbreitung haben Zweifel an der Identität der multilokulären und hydatidösen Form erregt. Ein bestimmtes Urteil kann heut noch nicht abgegeben werden. Immerhin sind die experimentellen Untersuchungen von grossem Interesse.

Klemm (30) hat unter der Leitung Bollingers bei einem allerdings vor der Fütterung nicht auf Taenien untersuchten Hunde von einem Echinococcus multilocularis Taenien erzogen, welche sich von der Taenia Echinococcus v. Siebold nur durch eine auffallende Anhäufung von Eiern in Form grosser Ballen unterschieden. Vogler (58) berichtet, dass ihm bei der Untersuchung des Echinococcus multilocularis die Form der Haken aufgefallen ist, welche im Verhältnis von fast 4 : 3 länger sind; die Krallen erscheinen weniger gebogen. Die schlanken hinteren Wurzelfortsätze endigen mit knopfförmiger Anschwellung. Konstant ist die schwache Krümmung der Kralle, besonders bei dem grossen Haken, sowie die bedeutende Länge und Schlankheit des Wurzelfortsatzes, der fast immer mit einer kleinen Anschwellung endigt. Auch die von Zschokke aus Echinokokkus multilocularis gezüchteten Taenien verhielten sich genau ebenso. Leuckart (37) vermag die Verschiedenheiten als nicht besonders charakteristisch anzuerkennen.

Mangold (40) zog bei zwei jungen Hündchen durch Fütterung von Echinococcus multilocularis vier Taenien auf, an denen bemerkenswert war die grössere Länge und verhältnismässig schwache Krümmung der Haken, der lange und dünne Wurzelfortsatz, wie das knopfförmig vorspringende Wurzelende. Eianhäufung fehlte vielleicht infolge des jugendlichen Alters der Taenien. Der Darminhalt des einen Hundes wurde an ein Schweinchen verfüttert, in dessen Leber sich nach vier Monaten zwei haselnussgrosse,

weissliche Herde fanden. Die Hohlwände zeigten einen vielkammerigen sinuösen Bau. Scoleces konnten nicht nachgewiesen werden. Müller (45) kommt auf Grund weiterer Untersuchungen zu demselben Resultat. Es wäre demnach eine zweite Form der Taenia Echinococcus anzunehmen, welche sich durch schlankere Hakenform nnd durch das Auftreten von Eiballen im Endgliede der Taenia Echinococcus v. Siebold unterscheidet. Immerhin werden noch weitere Untersuchungen definitiven Aufschluss geben müssen.

Histologische Veränderungen.

Die Echinokokkenblase ist von einer bindegewebigen Kapsel umgeben, welche hervorgegangen ist aus der Reaktion des den Parasiten beherbergenden Organes. Über die weiteren histologischen Details ist im Ganzen nur wenig bisher bekannt und betrifft zumeist nur die bei Leberechinokokken geschaffenen Veränderungen. Eine Zusammenstellung der bisherigen Kenntnisse giebt Lehne (36). Orth, Ziegler und Birch-Hirschfeld erwähnen in ihren Lehrbüchern der pathologischen Anatomie atrophische und entzündliche Veränderungen in der Umgebung der Cysten. Wechselmann (60) fand bei seinen Untersuchungen, dass durch den Druck des wachsenden Echinokokkus die Leberzellen zu Grunde gehen, während Bindegewebe, Blutgefässe und Gallengänge persistieren. Je erheblicher die Atrophie der Leberzellen ist, um so mächtiger wird die Kapsel und die Zahl der Blutgefässe und Gallengänge im Bindegewebe. Eine Vermehrung der Gallengänge durch Wucherung hält dieser Autor aber für ausgeschlossen. Die Rekreation des Lebergewebes bei Echinokokkus ist nach Ponfick (49) ein analoger Vorgang, wie er sich bei anderweitigen Zerstörungen von Lebersubstanz (Neoplasmen, Stauung, Cirrhose) ebenfalls vollzieht. Nicht nur die von der Echinokokkenwucherung freien Teile des befallenen Leberlappens zeigen die vikariierende Hypertrophie, sondern ebenso und oft noch in höherem Grade der gesunde echinokokkenfreie Lappen, wie auch der Lobus quadratus und Spigeli (Dürig [15]). Sodann berichtet Krückmann (32), der wie Lehne unter Lubarsch arbeitete, über das Auftreten von Riesenzellenbildung in der Umgebung von Echinokokkenmembranen. Denselben Befund verzeichnet auch Orth beim multilokulären Echinokokkus. Guillebeau (20) zweifelt auf Grund seiner Untersuchungen in keiner Weise, dass der multilokuläre Echinokokkus als infektiöse Granulationsgeschwulst aufzufassen ist. Auch Bider (2) schildert in seinem Fall von multilokulärem Echinokokkus des Gehirns die Alveolen von einem breiten Hofe zellreichen Granulationsgewebes umgeben. Lehne, welcher einen Fall von Echinokokkus der Rückenmuskulatur und des Medullarrohres untersuchte, fand bei seinen Resultaten eine vollkommene Übereinstimmung mit den Befunden von Guillebeau: „sie bestehen darin, dass überall dort, wo Echinokokkusmembranen und Flüssigkeit hingelangten, es zur Ausbildung von Granulationsgewebe und grossen Fremdkörperriesenzellen kam. — Während es sich inner-

halb des intermuskulären Bindegewebes wohl vornehmlich um Lymphgefässe handelt, in denen die Riesenzellen liegen, ist es in den Häuten des Rückenmarks nicht ausgeschlossen. dass auch die Endothelzellen der Kapillaren sich an der Riesenzellenbildung beteiligen." Es geben die Echinokokkenmembranen. wenn sie in die Lymphgefässe gelangen, zu einer erheblichen Zellproliferation Anlass, Befunde, die schon zuvor von Lubarsch gemacht worden sind. Inwieweit die histologischen Befunde für die Frage der Identität von Echinococcus unilocularis und multilocularis zu verwenden sind, lässt Lubarsch noch unbeantwortet, weist aber darauf hin, dass in solchen Fällen, wo es zu einer stärkeren Verbreitung von Echinokokkenmembranen innerhalb der Lymphräume kommt, eine richtige Fremdkörpertuberkulose sich zu entwickeln pflegt.

Toxität der Echinokokkenflüssigkeit.

Der Austritt von Echinokokkusflüssigkeit durch Ruptur des Sackes oder nach Probepunktionen ist schon vor Decennien von einer Reihe von Forschern als ein unter Umständen höchst gefährliches Vorkommnis bezeichnet worden. Allerdings war es zweifelhaft, ob der Echinokokkenflüssigkeit als solcher oder vielmehr der eitrigen Umwandlung derselben die Schuld an den unangenehmen Zwischenfällen beizumessen sei. Durch eine Reihe klinischer Beobachtungen wurde erwiesen, dass nach subcutanen Verletzungen der Echinokokkencyste der Ausbruch einer Urticaria erfolgen kann, die bald nachlässt oder aber sich mit schweren, an eine Intoxikation erinnernden, häufig zum letalen Ausgang führenden Symptomen verbindet (Humphrey). Es ist gleichgültig, ob die Resorption vom Bauchfell aus oder von einer andern serösen Haut aus erfolgt. Bryant (10), welcher bei der Punktion die Pfortader verletzte, sah unter epileptiformen Erscheinungen den Tod eintreten. Die Sektion ergab einen unwesentlichen Bluterguss in die Cyste. Die Verletzung der Pfortader lag so, dass Cysteninhalt in die Pfortader eingeflossen sein musste. In dem von Bouchard (5) mitgeteilten Falle war die Resorption von der Bauchhöhle aus ausgeschlossen. Ein Urticariaausbruch folgte der Verletzung der Pfortader durch die Punktion. Achard (1) und Dieulafoy (14) sahen Urticaria bei Echinokokkenkranken auftreten, ohne dass ein Trauma stattgefunden hatte. Die Flüssigkeit war in diesen Fällen jedenfalls durch irgend eine usurierte Stelle ausgeflossen. Interessant ist die Beobachtung, das der Urticariaausbruch meist nur der ersten Punktion folgt. Diese Erscheinung auf eine chemische Veränderung der Cystenflüssigkeit oder auf eine der Punktion folgende ausgedehnte Adhärenz der Blase mit der vorderen Bauchwand zurückzuführen, weist Langenbuch (34) wohl mit Recht zurück. Der erstmalige Ausbruch scheint vielmehr eine mehrmonatliche Immunität zu bedingen, wie die Beobachtungen von Jaccoud (26) und Chackereau (11) erkennen lassen. Ausser Urticaria werden auch Kollaps, Dyspnoe, Übelkeit, Singultus, Fieberanfälle, Diarrhoën,

Gelenkschmerzen, Herpes beobachtet. Jenkins Patient starb unter derartigen Symptomen nach der Thorakocentese. Ein Patient Martineaus erlag schon während der Punktion einer Synkope. Langenbuch, welcher eine eingehende Abhandlung über die Intoxitationsgefahren der Punktion giebt, führt an, dass von Achard 10 Fälle von Spontanruptur in die Bauchhöhle mitgeteilt werden, die sämtlich unter Intoxikationserscheinungen zum Tode führten. Ein weiterer Fall wird von Hardy beschrieben. In acht weiteren von Achard angeführten Fällen folgte der Vergiftungstod dem chirurgischen Eingriff. In allen diesen Fällen bestand keine Veränderung des Cysteninhalts, sodass Achard mit Recht aus seinen Beobachtungen folgert, dass die giftige Substanz in der klaren Cystenflüssigkeit enthalten ist. Debove (13) erzeugte durch die Injektion klaren Cysteninhalts bei zwei von drei Personen Urticaria. Humphrey (23) vermochte übrigens bei einem Hunde, welcher nach Injektion von 20 g Echinokokkusflüssigkeit kollabiert war, die Erscheinungen durch Atropininjektion bald zu beseitigen.

Unzweifelhaft geht aus den citierten Beobachtungenhervor, dass die Echinokokkenflüssigkeit ein Gift enthält, welches in die Cirkulation eingetreten, mehr oder minder schwere Intoxikationserscheinungen hervorrufen kann. Moursson (44) und Schlagdenhauffen haben in dem Inhalt von Hammelhydatyden Ptomaine verschiedener Menge gefunden, welche nach ihrer Ansicht durch Abspaltung von Eiweisskörpern entstanden sind. Giftigkeit und Eiweissgehalt sollen nach den genannten Forschern in geradem Verhältnis zu einander stehen. Das Maximum der Ptomainbildung soll mit der Neubildung von Brustkapseln bezw. Tochterblasen zusammen fallen, mit Aufhören der Proliferation dagegen abnehmen. Neuerdings ist es Brieger gelungen, in einer von Langenbuch gelieferten Echinokokkenflüssigkeit mit Leichtigkeit einen Körper darzustellen, der in Form eines Platinsalzes erhalten, nach seiner Trennung vom Metalle, in Lösung Mäusen injiziert, sehr schnell tödtliche Wirkung äusserte.

d) Nematoden.

Litteratur.

1. C. Addario, Su di un Nematode dell' occhio umano. Ann. di ottalmologia. Vol. XIV. 1885.
2. Baginsky, Hämoglobinurie mit Auftreten von Rhabditiden im Urin. Deutsche med. Wochenschrift. 1887. S. 604.
3. Bancroft, Lancet 1877. T. II. p. 70 u. 495. — Indian. Med. Gaz. T. I. 1877. — Centralblatt f. med. Wissenschaft. 1877. Nr. 43.
4. Barkan, Ein Fall von Filaria in der vorderen Augenkammer. Arch. f. Augen- und Ohrenheilkunde. Bd. V. 1876. S. 381.
5. V. Babesiu, Über einen im menschlichen Peritoneum gefundenen Nematoden. Virchows Arch. Bd. LXXXI. S. 158.
6. Bavay, Sur l'anguillule stercorale. Compt. rend. 1876. Note sur l'Anguillule intestinale. Arch. de méd. nav. July 1877.

7. Blanchard, Traité de Zool. méd. T. II. 1890. p. 16.
8. Botkin, Petersb. klin. Wochenschr. 1883.
9. Bowlby, Two cases of Filaria immitis in the man. The Lancet 1889. Vol. I. p. 786.
10. Braun, Die tierischen Parasiten des Menschen. II. Aufl.
11. Bremser, Über lebende Würmer im lebenden Menschen. Wien 1819.
12. Braun, Die tierischen Parasiten des Menschen. II. Aufl.
13. Brera, Mem. phys. med. sopra i princ. vermi del corp. umano. Crema 1811. p. 31.
14. Charles, History of the male Fil. med. Scientif. mem. med. offic. army of India. Vol. VII. Calcutta 1882. Cit. nach Braun.
15. Demarquay, Note sur une tumeur de bourse . . . renferment des helminthes nématoïdes. Gaz. méd. Paris 1863. T. XVIII. p. 665.
16. Eversbusch, Monatsblätter f. Augenheilkunde. XXIX. Jahrg. Bericht der XXI. Ophthalm. Gesellschaft Heidelberg 1891. S. 249.
17. Gescheidt, Die Entozoën des Auges. Zeitschr. f. Ophthalm. Bd. III. 1833. S. 405.
18. Grassi, Beiträge zur Kenntnis des Entwickelungscyklus von fünf Parasiten des Hundes. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. IV. S. 609.
18a. Derselbe, L'anguillula intestinalis. Gazette med. 1878. Nr. 48.
18b. Derselbe, Filiaria inermis, ein neuer Parasit des Menschen, des Pferdes und des Esels. Centr. f. Bakt. u. Parasit. Bd. I. 1887. S. 617.
19. Grassi und Calandruccio, Über Hämatozoon Lewis. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. VII. S. 18.
20. Grassi und Parona, Sovra l'anguillula intestinale. Arch. sc. med. T. III. 1879. p. 10.
21. Grassi e Segrè, Nuove osservaz. sull' eterogenia del Rabd. intest. Atti R. Accad. Lincei Rendic. T. III. 1887. p. 100.
22. Guyot, Note sur des vers obs. entre la sclérotique et la conjunctive. C. R. Ac. sc Paris. T. VII. 1838 p. 755 u. 1864 9. 743.
23. Havelburg, Über Filaria sanguinis und Chylurie. Virchows Arch. Bd. LXXXIX.
24. J. Hirschberg, Über einen aus dem menschlichen Augapfel entfernten Fadenwurm. Berl. klin. Wochenschr. 1895. S. 956.
28. Kuhnt, Extraktion eines neuen Entozoon aus dem Glaskörper des Menschen. Arch. f. Augenheilkunde. Bd. XXIV. S. 204.
26. Leidy, On a Filaria reported to have come from a mon Proc. Acad. nat. sc. Philadelphia 1880. p 130 und Description of the Filariae. Ibid. 1850. p. 117.
27. Leuckart, Über die Lebensgeschichte der sog. Anguillula stercoralis und deren Beziehungen zu der sog. Anguillula intestinalis. Berichte d. math.-phys. Klasse d. k. sächs. Gesellsch. der Wissenschaften. 1882. S. 85.
28. Levinsen, Om en ny rundworm hos mennesket Vidensk meddel. fra naturh. Foren. i Kjobenhavn 1889. p. 323. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. VIII. S. 182.
29. Lewis, On an haematozoon, inhabiting human blood. Calcutta 1872. — Pathological Significance of Nematode Haematozoa Thent. Annal. Rep. 1873. Calcutta. Ind. Annal. 1875. — Fil. hominis als Ursache von Chylurie und Elephantiasis. Ref. Ärztl. Intelligenzblatt 1875. S. 333. — Die geschlechtsreife Form von Fil. sang. hom. Med. Centralbl. 1877. Nr. 43. S. 770.
30. v. Linstow, Über den Giftgehalt der Helminthen. Intern. Monatsschr. f. Anatomie u. Physiologie. Bd. XIII. S 203.
30a. Derselbe, Über Filaria Bancrofti Cobbold. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. 1892. Bd. XII. S. 88.
31. Ludwig und Saemisch, Über Filaria Loa im Auge des Menschen. Zeitschr. f. wissensch. Zoologie Bd. LX. 1895. S. 726 Ref. im Cent. f. Bakt. u. Parasit. Bd. XIX. S. 424
32. de Magehães, Die Filaria Bancrofti Cobbold und Filaria immitis Leidy. Centr. f. Bakt. u. Parasit. Bd. XII. 1892. S. 511.
33. Manson, The metamorphosis of the Filaria sanguinis hominis in the mosquito. Transact. of Linn. Soc. 2. Ser Zoologie. Vol. II. Part 10. p. 367. — The Filaria sang. hominis and certain nene forms of parasitic disease in India etc. London 1883.
33a. Derselbe, The Filaria sang. hom. major and minor, two new species of haematozoa. The Lancet 1891. Vol. I. p. 4 und: Geogr. Distribution . . . of Fil. sang. hom. diurna and

of Fil. sang. hom. perstans. Transact. VII. int. congr. of Hygiene and Demogr. London 1891. Vol. I. p. 79. 1893.
34. Mosler-Peiper, Tierische Parasiten. Nothnagels spezielle Pathologie und Therapie. Bd. VI.
35. O. Neil, Med. Ztg. 1894. Nr. 1. S. 11.
36. Nielly, Un cas de dermatose parasitaire observé pour la première fois en France. Arch. méd. nav. XXXVII. 1882. p. 337 u. 488 und Bull. Acad. méd. XI. 1882. p. 395 u. 581.
37. v. Nordmann, Mikr. Beiträge zur Naturgeschichte der wirbellosen Tiere. Berlin 1832.
38. Normand, Mémoire sur la Diarrhée dite Cochinchine. Arch. méd. nav. T. XXII. p. 35 und Sur la maladie dite diarrhée de Cochinchine. Compt. rend. Ac. sc. T. LXXXIII. 1876. p. 316 und Du rôle étiologique de l'Anguillule. Arch. méd. nav. T. XXX. p. 214.
39. L. Oerley, Die Rhabditiden und ihre medizinische Bedeutung. Berlin 1886.
40. Pane, Nota su di un elminte nematoïde. Annali dell' Accad. dell' aspiranti naturalist. Napoli. Vol. IV. 1864.
41. Peiper und Westphal, Über das Vorkommen von Rhabditiden im Harn bei Hämaturie. Centr. f. klin. med. Bd. IX. S. 145.
42. Perroncito, Observ. sur le dével. de l'Anguillula intest. Journ. de l'anatom. et de la physiol. Vol. XVII. p. 499.
43. Robertson, Case of Filaria loa in which the parasite was removed from under the conjunctiva. Ophth. Review. Oct. 1894. Ref. Centralbl. f. Augenheilk. 1844. p. 388.
44. Scheiber, Ein Fall von mikroskopisch kleinen Rundwürmern im Urine eines Kranken. Virchows Arch. Bd. CXXXII. S. 161.
45. Scheube, Die Filiariakrankheit. Volkmanns klin. Vorträge. Nr. 232.
46. Seifert, Über ein Entozoon. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Bd. II.
47. F. Treubler, Observ. patholog. anat. auct. ad helminthol. humani corporis continentes. Lipsiae 1793.
48. Wucherer, Gazetta Medica de Bahia 5 Dec. 1868 und: The path. significand of Nematode Haematozoa. Calcutta 1874.

Beim Menschen sind als gelegentliche Schmarotzer beobachtet worden: Rhabditis pellio Schneider. Der Parasit lebt in seinem Jugendzustande in Regenwürmern, später in faulenden Substanzen. Scheiber (44) fand den Parasiten in einem Eiter und Blut enthaltenden Urine, in welchen er aus der Vagina hineingelangt war. Auch Baginsky (2) und Peiper (41) konstatierten sein gelegentliches Vorkommen im Urine. Rhabditis terricola Duj. lebt in feuchter Erde, aus welcher sie in menschliche Leichname eindringen kann (Oerley) (39).

Rhabditis Niellyi Blanchard wurde von Nielly (36) in den juckenden Papeln eines 14jährigen Knaben in mehreren Exemplaren aufgefunden. Der Import von embryonenhaltigen Eiern in den Darmtraktus erfolgte wahrscheinlich durch den Genuss von unreinem Wasser. Vom Darm aus gelangten die jungen Parasiten mit dem Blutstrom nach der Haut.

Anguillula putrefaciens, ein in Zwiebeln lebender Parasit, wurde von Botkin (9) in dem Erbrochenen aufgefunden. Das Vorkommen in demselben war leicht erklärlich.

1. Anguillula intestinalis Bavay.

Der französische Marinearzt Normand fand 1876 in den Fäces von Soldaten, welche an der sogenannten Cochinchinadiarrhoe litten, Anguillulen, welche von Bavay (76) als Anguillula stercoralis bezeichnet wurden. Ein anderer bald darauf von Normand (38) ebenfalls bei derartigen Kranken aufgefundener Parasit wurde von Bavay als Anguillula intestinalis beschrieben. Leuckart (27) erkannte, dass die letztere Art die geschlechtsreife Form ist, welche im Darm lebt. Die Anguillula stercoralis gelangt mit den Fäces nach aussen

und entwickelt sich zu der geschlechtsreifen Form. Die von dieser Generation abstammenden Embryonen sind erst wiederum zum parasitischen Leben bestimmt, wenn sie in einen geeigneten Wirt einwandern. Normand (37) und Bavay haben die freilebende Generation aber auch neben der parasitischen im Darm angetroffen. Nach Grassi Segrè (21) und Leichtenstern (siehe Litt. unter Ankylostoma) ist die geschlechtsreife, freilebende Zwischengeneration die seltene Ausnahme, da sich die rhabditisförmigen Larven direkt meist in die Filariaform umwandeln.

Die Zahl der im Darm vorhandenen Parasiten muss eine immense sein, da in schweren Fällen täglich bis zu 1 Million Parasiten entleert werden. Die krankhaften Erscheinungen, die von den Parasiten besonders bei den eingewanderten Europäern hervorgerufen werden, bestehen in den schweren oft zum Tode führenden Enteritiden. v. Linstow (30) ist geneigt, wegen der ausserordentlichen Kleinheit des Parasiten die Reizerscheinungen auf ein von ihm abgesondertes Toxin zurückzuführen. Nach Dounon (cit. nach Braun) soll der Parasit nur bei katarrhalischer Entzündung der Darmschleimhaut seine gefährlichen Eigenschaften entfalten.

Gnathostoma siamense Levinsen ist bisher nur einmal in einem bohnengrossen Knötchen unter der Haut einer Siamesin gefunden und von Levinsen (28) beschrieben worden.

2. Filaria medinensis Velsch.

Bisher war nur das Weibchen bekannt. Nach Charles (14) ist auch das Männchen gefunden worden.

Symptome.

Die durch den Parasiten hervorgerufenen Krankheitserscheinungen sind seit Alters her bekannt. Der Wurm wandert in den menschlichen Organismus ein, verhält sich bis zu vollendetem Wachstum latent und ruft dann durch heftiges Andrängen an den Papillarkörper der Lederhaut einen Abscess hervor. Der oberflächliche Sitz des Parasiten liess vermuten, dass er von aussen her durch die Haut eindringt. Besonders häufig kommen die Parasiten an den unteren Extremitäten vor, aber auch am Rumpf, Scrotum, an den Extremitäten, im Gesicht, an der Zunge sind sie gelegentlich beobachtet worden. Andere Autoren führen die Infektion auf den Genuss von schlechtem Trinkwasser zurück. Fedschenko konstatierte, dass die jungen Embryonen in die Leibeshöhle junger Cyklopiden einwandern, mit denen sie wahrscheinlich in den menschlichen Darmtraktus gelangen.

Der von dem Parasiten hervorgerufene Abscess entwickelt sich unter Fieber, Kopfschmerz, allgemeiner Abgeschlagenheit. Mit besonderer Vorsicht muss die Entfernung des Parasiten vorgenommen werden. Ein Abreissen des Wurmes soll, wie schon Bremser 11) berichtet gefährliche Zustände hervor-

rufen. Ob diese durch Wundinfektion oder, wie v. Linstow annimmt, durch den Austritt toxischer Substanzen aus dem Innern des Wurmes in die Wundhöhle hervorgerufen wird, muss dahingestellt bleiben.

3. Filaria sanguinis hominis Lewis.

Die Embryonen des Parasiten wurden 1863 zuerst von Demarquay (15) in der Hydrocelenflüssigkeit eines Havannesen, drei Jahre später von Wucherer (48) im Harne eines Hämaturikers, von Lewis (29) im Blut, Urine und in den chylösen Sekreten bei dem sogenannten Lymphscrotum und bei der Elephantiasis der Beine aufgefunden. Bancroft (3) und Lewis (28) fanden im Lymphgefässsystem die geschlechtsreife Form.

Entwickelung.

Die Weibchen gebären lebendige Junge, welche mit dem Lymphstrom in das Blut gelangen. Nach Manson (33) erscheinen die Embryonen erst nach Sonnenuntergang im Blut. Bis Mitternacht nimmt ihre Zahl wieder ab. Von Mittag bis Abend sind die Embryonen nicht im Blut vorhanden. Schläft der Patient am Tage, so treten die jungen Parasiten zu dieser Zeit im Blut auf. v. Linstow (30) führt dieses merkwürdige Verhalten der Parasiten darauf zurück, dass im Schlaf die peripheren Hauptgefässe sich erweitern und den Eintritt der Embryonen gestatten. Im wachen Zustande sind die Hautgefässe verengt, die Embryonen vermögen daher nur bis in die grösseren Gefässe der Cutis zu gelangen. Das Auftreten der Filarien im Blut fällt nun gerade mit dem Schwärmen der Mosquitos zusammen, welche nach Manson (33) die Zwischenträger des Parasiten darstellen. Manson fand in den mit Filarienblut vollgesogenen Weibchen die Parasiten. Dieselben entwickeln sich zum Teil im Mosquito weiter, zum Teile gehen sie zu Grunde. Die Mosquitoweibchen sterben nach der Eiablage im Wasser. So gelangen die inzwischen für den Aufenthalt im Wasser herangereiften Filarien in dasselbe und schliesslich mit dem Wasser auch in den menschlichen Körper. Ein Teil der Embryonen gelangt mit dem Urin nach aussen.

Pathologische Veränderungen.

Nach den Sektionsbefunden von Lewis (cit. nach Leuckart) sind die Veränderungen, welche die Parasiten bedingen, nicht besonders auffällige. Es gilt dies besonders auch für die Nieren. Erst bei der mikroskopischen Untersuchung zeigt sich das Nierenparenchym wie die Bindesubstanz vollkommen von den Embryonen durchsetzt. Auch in den Wänden der Nierenarterien finden sich dieselben bis in die feinsten Verzweigungen in grosser Menge. Weitere Veränderungen betreffen die Lymphgefässe, welche entzündlich verändert sind. Thrombose und narbiger Verschluss derselben bedingen

variköse Erweiterung der peripheren Gefässe und Bildung von Lymphcysten. Durch Ruptur ergiesst sich ihr Inhalt in die Harnblase, unter die Cutis oder in andere Gewebe. Auch das perilymphatische Bindegewebe wird in entzündlichen Zustand versetzt. Schliesslich bilden sich der Elephantiasis ähnliche Erscheinungen.

Symptome.

Die Krankheitserscheinungen bestehen in einer unter Fieber und allgemeinem Unwohlsein auftretenden Hämato-Chylurie von intermittierendem Charakter. Eine ausführliche Schilderung des Krankheitsbildes wird von Scheube (45) gegeben. Nach Havelburg (24) erlangt der Urin erst in der Blase seinen chylösen Charakter. Die Hämaturie wird herbeigeführt dadurch, dass bei der Ruptur der chylösen Cysten eine Zerreissung von Blutgefässen erfolgt.

Schon Wucherer und Lewis haben die Hämato-Chylurie in Zusammenhang gebracht mit dem Auftreten lymphoider Skrotalgeschwülste und mit der Elephantiasis der unteren Extremitäten. Auch ohne die Hämato-Chylurie können sich die zunächst intermittierenden, später aber persistierenden Schwellungen bis zu einem immensen Grade entwickeln. Von O'Neill (35) u. a. sind in pruriginösen Bläschen und Pusteln der Haut Filarien nachgewiesen worden.

Nach Manson ist die Filaria nocturna nicht der einzige Parasit, welcher Elephantiasis zu erzeugen imstande ist.

Filaria diurna Manson wurde von Manson bei Negern am Kongo gefunden. Manson bringt diese Blutfilarien mit der Filaria Loa in Zusammenhang. Nach Braun (10) fehlt jedoch hierfür der Beweis.

Filaria perstans Manson soll nach Manson die als Craw-craw bei den Negern bekannte Hautkrankheit hervorrufen.

Filaria immitis Leidy. Diese beim Hunde, Wolf und Fuchs in Europa wie besonders in Japan und China vorkommende Filarie wurde, wie Bowlby (9) berichtet, auch in der Vena portarum eines Arabers konstatiert. Eier wurden in den Nieren, Ureteren, der verdickten Blasenwand, in der Lunge, bei einem anderen Falle auch in einem Tumor des Rektums gefunden.

Filaria peritonei hominis Babesiu ist von Dubini im Auge eines Menschen, von Babesiu im Ligamentum gastroduodenale und von Vadela aus einer erbsengrossen Geschwulst der Conjunctiva bulbi extrahiert und von Addario (1) als Filaria conjunctivae beschrieben worden (cit. nach Braun).

Filaria Loa Guyot lebt unter der Conjunctiva und ruft Conjunctivitis hervor. Beobachtet wurde der Parasit bei Negern an der Westküste von Afrika. Guyot (22) berichtet, in Gabon einzelne Fälle bei Negern gesehen zu haben. J. Hirschberg (94), Robertson (73), Ludwig (52) und Saemisch beschreiben weitere Fälle.

Filaria lentis Diesing wurde von v. Nordmann und Gescheidt in extrahierten kataraktischen Linsen gefunden. Ein weiterer Fall ist von Kuhnt beschrieben worden. Vielleicht gehören hierhin auch die Fälle von Barkan (4) und Eversbusch (15).

Filaria restiformis Leidy wurde aus der Urethra, Filaria hominis oris Leidy aus dem Munde von Leidy (26), Filaria labialis Pane (40) aus einer kleinen Pustel an der Oberlippe extrahiert (cit. nach Braun).

Filaria hominis bronchialis Rudolphi wurde in den Bronchialdrüsen phthisischer Leichen von Treubler (47), Blanchard (8) und Brera (13) gefunden.

4. Trichocephalus disdar Rudolphi.

Litteratur.

1. **Askanazy.** Der Peitschenwurm ein blutsaugender Parasit. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. LVII. S. 104.
2. **Boas**, Demonstration eines Falles von Trichocephalus dispar. Deutsche med. Wochenschr. 1895. Juni.
3. **Bremser**, Lebende Würmer. 1819.
4. **Burchard**, Schwere, durch Peitschenwürmer bedingte Erkrankung. Deutsch. med. Wochenschr. 1880. Nr. 48.
5. **Erni**, Beriberi, perniciöse Anämie und Eingeweidewürmer. Geneesk Tijdsch. v. nederl. Indie. 1882. Vol. XXII. p. 2 und Nogeens Beriberi. Ibid. Vol. XXIV. 1884 und Trichocephalus dispar. Berl. klin. Wochenschr. 1886. Nr. 37.
6. **Gibson**, A case of paralysis with loss of speech from intestinal irritation. Lancet 1862. Nr 2.
7. **Goeze**, Versuch einer Naturgeschichte der Eingeweidewürmer. 1782.
8. **Grassi**, Trichocephalus- und Ascaridenentwickelung. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. I. 1887. S. 131.
9. **Heller**, Darmschmarotzer. v. **Ziemssens** Handbuch der speziell. Pathol. u. Therapie. Bd. VII. S. 2.
10. **Klebs**, Handbuch der pathol. Anatomie. 1868. S. 313.
11. **Küchenmeister** und **Zürn**, Die Parasiten des Menschen.
12. **Leuckart**, Die menschlichen Parasiten. Bd. II. S. 463.
13. **Mégnin**, Du rôle des Ankylostomes et des Trichocéphales dans le développement des anémies pernicieuses. Compt. rend. de la Soc. d. Biolog. Vol. III. p. 172. 1882.
14. **Moosbrugger**, Über Erkrankung an Trichocephalus dispar. Med. Kor.-Bl. d. württemb. ärztl. Landesvereins. 1890. Nr. 25 und ibid. 1891. 30. Sept. und Über Trichocephaliasis. Münch. med. Woch. 1895. Nr. 47.
15. **v. Niemeyer**, Spezielle Pathol. u. Therap. X. Aufl. Bd. I. S. 675.
17. **Pascal**, Observ. sur les vers trichocephales. Bull. Soc. méd. Nr. 3. 1819.
17. **Railliet**, Notices helminth. Bull. soc. centr. méd. vétér. 1884. S. 449.
18. **Scheffer**, Geneesk. Tijdschr. v. nederl. Ind. XXIII. 1883 und XXIV.
19. **Valleix**, Guide etc. T. VI. p. 98. Paris 1845.
20. **Vix**, Über Entozoen bei Geisteskranken. Zeitschr. f. Psych. Bd. XVII. S. 163. Nachträgliche Bemerkungen.
21. **Wrisberg**, Observationum de animalculis inferioriis satura. Göttingen 1765.

Der Sitz des Trichocephalus dispar ist das Cöcum, seltener findet er sich im Kolon oder im Dünndarm. Seitz (15), Moosbrugger (14) und Burchard (4) fanden den Parasiten auch auf der vorgefallenen Rektalschleimhaut. Schon die älteren Autoren Goeze (7), Wrisberg (21), Bremser (3) weisen darauf hin, dass der Wurm mit seinem fadenförmigen Vorderkörper in der Schleimhaut eingebettet liegt. Vix (20) sah den ganzen vorderen Körperteil unter die Oberfläche der Darmschleimhaut eingesenkt gleich einem durch Tuch gezogenen Faden unter ihr herlaufend. Leuckart (12) und Küchenmeister (11) sprechen sich in demselben Sinne aus, während Heller (9) und Klebs (10) annehmen, dass das Kopfende in mehreren Schlingen einzelne Schleimhautpartien umklammert und in dieser Weise den Parasiten zum Haften bringt.

Die Entwickelung erfolgt ohne Zwischenwirt nach den Untersuchungen von Leuckart (bei Tr. affinis), Railliet (17) (Tr. depressiusculus) und Grassi (8) beim Menschen.

Symptomatologie.

Der Peitschenwurm wird gewöhnlich für einen harmlosen Darmbewohner gehalten. Vix weist aber darauf hin, dass möglicherweise die durch die Art seiner Befestigung an der Darmschleimhaut hervorgerufenen Erosionen einen günstigen Boden für weitere pathologische Prozesse bilden können. Bei zahlreichen Trichocephalen finden sich die Zeichen eines chronischen Katarrhs der von ihnen bewohnten Darmpartie. Moosbrugger fand im Darm vom Cöcum an bis an den Sphinkter eines an Kroup verstorbenen Knaben nicht weniger als 887 Trichocephalen. Im Colon transversum war eine teilweise lebhaft gerötete Narbe, in der Mitte des Colon descendens ein linsengrosser scharfrandiger Substanzverlust. Moosbrugger ist der Ansicht, dass diese Veränderungen durch die Parasiten hervorgerufen sein können. Moosbrugger sah noch zwei andere Fälle von schwerer Trichocephaliasis und zwar beobachtete er als auffälliges Symptom: hochgradige Blutarmut, Enteritis; die Ausleerungen waren profus, flüssig, nicht selten blutig. Nervöse Störungen bestanden nicht. Die Prognose war nicht absolut ungünstig. Interessant ist übrigens die Angabe von Railliet (17) und Mégnin (13), dass sich bei Hunden der Trichocephalus depressiusculus neben schweren anämischen Zuständen vorfindet. Burchard (4) berichtet über einen mit chronischer Enteritis, Abmagerung und Kraftverfall einhergehenden Fall von Trichocephalus bei einem 40 jährigen Patienten. Boas (2) teilt einen ähnlichen Fall mit, der einen 71 jährigen Mann betraf. Askanazy (1) wies nach, dass der Trichocephalus konstant in seinem Darmepithel ein eisenhaltiges Pigment enthält, dessen Herkunft der genannte Forscher aus dem Hämoglobin des Blutes ableitet. Erni (5) bringt übrigens den Parasiten in Verbindung mit der Beriberikrankheit. Scheffer (18) spricht sich gegen Ernis Auffassung aus.

Auch aus der älteren Litteratur sind Beobachtungen über schwere die Trichocephaliasis begleitende Symptome bekannt. So berichtet Pascal (16), dass sich bei einem 4 jährigen unter cerebralen Erscheinungen verstorbenen Mädchen zahlreiche Trichocephalen im Darme fanden. Valleix (19) erwähnt, dass bei einem augenscheinlich an Meningitis verstorbenen Patienten Barths sich keine Meningitis, wohl aber zahllose Trichocephalen im Darm vorfanden. Ein Patient Gibsons litt an Lähmung und Aphonie, Erscheinungen, die nach der Abtreibung von zahlreichen Trichocephalen schwanden. Somit scheinen die Trichocephalen, sobald sie massenhaft auftreten, auch toxische Eigenschaften und Wirkungen zu entwickeln.

5. Trichinosis.

Litteratur.

1. Askanazy, Zur Lehre von der Trichinosis. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. XV. S. 225 und Virchows Arch. Bd. 141. S. 42.
2. Billings, Trichinose, a lecture. Amer. Veter. Rev Vol. V u. VI. 1881—83. New-York. Med. Journ. 1883. Vol. XXXVII—VIII. Trich. in its relation to public health and nation. economy.
3. Brackebusch, cit. bei Fraenkel.
4. Braun, Tierische Parasiten. II. Aufl.
5. Cerfontaine, Arch. de Biolog. T. XIII. Fasc. I. 1893. p. 125.
6. J. Chatin, La trichine et la trichinose. Paris 1883.
7. Colberg, Zur Trichinenkrankheit. Deutsche Klinik. 1864. Nr. 19. — Zur patholog. Anat. d. Trichinenkrankheit. Arch. f. wissensch. Heilkunde. Bd. I. 1864. S. 174.
8. Ermann, Untersuchungen über die Lebensfähigkeit der Trichinen im frischen und gesalzenen amerikanischen Schinken. Centralbl. f. allg. Gesundheitspflege. 1885. Nr. 12.
9. Engel-Reiners, cit. von Virchow: Virchows Arch. XCV. S. 358.
10. Fiedler, Eine Trichinenepidemie in Dresden. Arch. d. Heilkunde. Bd. VI. S. 503. Statistische Mitteilungen über sämtliche vom Jahre 1860—65 im Königreich Sachsen beobachteten Trichinenepidemien. Arch. d. Heilkunde. 1866. Bd. VII.
11. Focke, Importierte Trichinose in Bremen. Berl. klin. Wochenschr. 1874. Nr. 16.
12. C. Fraenkel, Die angebliche Gesundheitschädigung des amerikanischen Schweinefleisches.
13. Geisse, Zur Frage der Trichinenwanderung. Deutsch. Arch. f. klin Med. Bd. LV. S. 150.
14. Gerlach, Die Trichinen. Hannover 1866. – Die Trichinen nach dem heutigen Standpunkte in sanitätspolizeilicher Beziehung. Hannover 1869.
15. Hertwig, Allg. Fleischerzeitung.
16. Hertwig und Graham, Über die Entwickelung der Trichinen. Münch. med. Wochenschr. 1895. S. 504.
17. Janssen, Fütterungsversuche mit aus Amerika eingeführtem, hier trichinös befundenem gesalzenen Schweinefleisch. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1892. S. 237.
18. Klaphake, Fütterungsversuche mit amerikanischen Trichinen. Zeitschr. f. Fleisch- und Milchhygiene. 1892. S. 152.
19. Kratz, Vorläufiger Bericht über die Trichinenepidemie in Hedersleben. Berl. klin. Wochenschrift. 1865.
20. Langerhans, Über regressive Veränderungen der Trichinen und ihrer Kapseln. Virchows Arch. Bd. 130. S. 205.
21. Lewin, Zur Diagnose u. pathol. Anatomie der Trichinose. Wratsch. 1891. Nr. 14.
22. Leuckart, Nachträge zu van der Hoevens Zoologie. S. 96. Arch. f. Naturgeschichte. 1857. Bd. II. S. 188. — Untersuchungen über Trichina spinalis. II. Aufl. 1866. — Helminthologische Mitteilungen. Zur Geschichte d. Trichinenfrage. Arch. d. Vereins f. wissensch. Heilkunde. Bd. II. S. 57—80. 1866. — Der geschlechtsreife Zustand der Trichina spiralis. Frorieps Notiz. 1860. II. Bd. S. 18—21. — Über Trichina spiralis beim Menschen. Ibid. III. Bd. S. 151. — Untersuchungen über Trichina spiralis. Nachrichten v. d. G. A. Univ. u. d. k. Gesellsch. d. Wissensch. zu Göttingen. 1860. Nr. 13. — Bericht über die Leistungen in der Naturgesch. d. nied. Tiere f. 1860. S. 22. — Die Parasiten des Menschen. I. Aufl. 1875.
23. Lewin, Zur Diagnostik und pathol. Anatomie der Trichinose. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. XLIX. S. 26.
24. v. Linstow, Über den Giftgehalt der Helminthen. Intern. Monatsschr. f. Anatomie u. Physiol. Bd. XIII. S. 202.
24a. Derselbe, Die Gifttiere. Berlin 1894. S. 129.
25. Müller, Über Absterben und Verkalkung der Trichinen. Virchows Arch. Bd. XXXVII 1866. S. 576.

26. Nonne und Hoepfner, Klinische und anatom. Beiträge zur Pathologie der Trichinenerkrankung. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XV. S. 455.
27. Pagenstecher, Die Trichinen. Leipzig 1866.
28. Railliet, Zoologie médicale. II édit. 1894/95.
29. v. Recklinghausen, Cit. von Virchow. Virchows Arch. Bd. XCV. S. 537.
30. Roeper, Die Trichinen der amerikanischen Schinken. Inaug.-Diss. Göttingen 1873.
31. Rupprecht, Ein Besuch in Hedersleben. Berl. klin. Wochenschr. 1865 und Die Trichinenkrankheit im Spiegel der Hettstädter Epidemie. Hettstädt 1864.
32. Sondakewitsch, Modifications des Fibres musculaires dans la trichinose. 1892. Annales de l'Inst. Pasteur.
33. Stievel, Über die Entwickelungsfähigkeit der Trichinen im amerikanischen Schweinefleisch. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1893. Nr. 17.
34. Virchow, Die Lehre von den Trichinen. III. Aufl. 1866. — Helminthol. Notizen. 3. Über Trichina spiralis. Arch. f. pathol. Anat. Bd. XVIII. S. 330. — Vorläufige Nachricht über neue Trichinenfütterung. Ibid. XXXII. S. 332. — Beiträge zur Kenntnis der Trichinosis und der Aktinomykosis bei Schweinen. 1. Amerik. Trichinen. Ibid. Bd. XCV. S. 534. 1884.
35. Volkmann, Über die Regeneration des quergestreiften Muskelgewebes beim Menschen und Säugetier. Zieglers Beiträge zur pathol. Anatomie. 1894.
36. Wasserfuhr, Die französische Hygiene gegenüber dem amerikanischen Schweinefleisch. Deutsch. med. Wochenschr. 1891. S. 741.
37. Zenker, Über die Trichinenkrankheit des Menschen. Virchows Arch. Bd. XVIII. — Beiträge zur Lehre von der Trichinenkrankheit. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. I. S. 90. — Zur Lehre von der Trichinenkrankheit. Ibid. Bd. VIII. S. 387.

Entwickelung.

Den Anteil, welchen v. Zenker (37), Leuckart (22) und Virchow (34) an dem Aufbau der Lehre von der Trichinenkrankheit gewonnen haben, skizziert v. Zenker, kurz in folgenden Sätzen: I. Der Mensch infiziert sich durch den Genuss des trichinösen Schweinefleisches mit Trichinen (v. Zenker). II. Die eingekapselten Trichinen fallen im Darm aus ihren Kapseln aus (Leuckart) und entwickeln sich gleichwie im Darm der Hunde und Kaninchen (Virchow), so auch im Darme des Menschen (v. Zenker) zu geschlechtsreifen Darmtrichinen. III. Schon nach sieben Tagen sind letztere ausgewachsen und gebären lebendige Junge (Leuckart). IV. Die junge Brut wandert direkt aus dem Darm ihres Wohntieres in die Muskeln desselben Individuums (Virchow, v. Zenker). V. Auf dieser Wanderung werden die Embryonen in Gekrösedrüsen, Bauchhöhle, Herzbeutel gefunden (Virchow). VI. Sie dringen im Muskel in das Innere der Primitivbündel ein (Virchow) und bringen die kontraktile Substanz zum Zerfall (v. Zenker, Virchow). VII. Innerhalb des Muskels wachsen sie zu ausgebildeten Muskeltrichinen heran (v. Zenker, Virchow, Leuckart). VIII. Beim Menschen bedingen diese Vorgänge eine schwere fieberhafte Krankheit, welche mit den heftigsten Muskelerscheinungen verbunden ist (v. Zenker). IX. Menschen (v. Zenker) und Tiere (Virchow) können an der „Trichinenkrankheit“ sterben. X. Fälle von eingekapselten Trichinen sind ausgeheilte Fälle von Trichinosis (v. Zenker).

Während die Hauptfragen der trichinösen Entwickelungsgeschichte gelöst waren, blieben streitig die Fragen: 1. In welcher Weise die im Darm geborenen Embryonen die Darmwand passieren, 2. auf welchen Wegen sie die quergestreifte Muskulatur erreichen. Cerfontaine (5) (cit. nach Geisse [13]) konstatierte, dass eine Anzahl der weiblichen Darmtrichinen nicht im Darmlumen bleibt, sondern in die Darmwand und selbst bis ins Mesenterium eindringt. Andere Weibchen gebären auch im Darme selbst. Da die in den Geweben vorgefundenen Trichinen nur Weibchen waren, glaubt Cerfontaine schliessen zu können, dass die Allgemeininfektion normalerweise durch diejenigen Embryonen zustande kommt, welche aus diesen eingewanderten Trichinen hervorgehen. Da die Weibchen in der Schleimhaut, Submucosa (Bindegewebe und Peyersche Plaques) Muscularis, zwischen den Fettzellen des Mesenteriums und in einer Lymphdrüse angetroffen wurden, so hält Cerfontaine es für äusserst wahrscheinlich, dass gewöhnlich die Verbreitung der Embryonen durch das Lymphgefässsystem erfolgt. Geisse vermochte nicht auf Grund dreier Versuche bei Katzen und Kaninchen die Angaben von Cerfontaine zu bestätigen, dass die erwachsenen weiblichen Darmtrichinen aus dem Darmlumen auswandern. Die Darmtrichinen scheinen sich nach Geisse mit Vorliebe in der Lichtung des Dünn- und Dickdarms aufzuhalten, wodurch sie den Versuchen, sie durch Abführmittel oder Anthelminthica zu entfernen, erfolgreich widerstehen. Die Verbreitung der Trichinenembryonen vom Darm über den Körper geschieht hauptsächlich durch Vermittelung des Gefässsystems, daneben in geringerem Grade durch aktive Wanderung durch Darmwand, Bauchhöhle und das umliegende Bindegewebe. In eingehendster Weise hat Askanazy (1) sich der Untersuchung der streitigen Frage gewidmet. Die interessanten Untersuchungen Askanazys ergaben in unzweideutiger Weise, dass ausschliesslich die weiblichen Darmtrichinen sich aktiv in die Zotten und Schleimhaut des Darmes einbohren. Hier wurden sie im Gewebe der Mukosa oder im Lumen der oft beträchtlich erweiterten Chylusgefässe angetroffen. Niemals wurden sie unterhalb der Muscularis mucosae gefunden. In zwei Schnitten einer Serie konstatierte Askanazy zwei freie Embryonen im Lumen des Chylusgefässes einer Zotte. Seitlich stülpte sich eine mit Embryonen erfüllte Darmtrichine in die Zotte ein. Sehr wahrscheinlich hatte diese Trichine ihre Embryonen in das Chylusgefäss deponiert, zumal die schräge Lage des einen Embryo nach der Richtung der Darmtrichine hinwies. Der Lymphstrom ist es, welcher die Embryonen aus dem Darm fortführt. Unterstützt wird die Fortbeförderung durch die aktive Beweglichkeit der Jungen, wie durch die infolge der Erkrankung gesteigerte Kontraktion der Darmwände. Nur in zwei Fällen wurde ein Embryo frei im Gewebe der Schleimhaut gebettet gefunden. Thatsächlich scheinen sich demnach Embryonen selbständig aus der Schleimhaut durch die Darmwand nach der Peritonealhöhle zu bohren. Im Darmlumen gelingt es nur

ausnahmsweise (wahrscheinlich auch nur infolge artifizieller Momente) junge Embryonen aufzufinden. Askanazy betont zum Schluss, dass die alte Anschauung, wonach die im Darmlumen geborenen Embryonen aktiv die Darmwand durchbohren, bisher nicht mit Sicherheit erwiesen ist.

Auf ihrem weiteren Wege gelangen die Embryonen zunächst in die Lymphdrüsen [Virchow, Fiedler (16), Gerlach (14)], wo sie meist im Gewebe und nur selten in einem Spalt gelegen sind; sie erzeugen hier Nekrose der sie umschliessenden Lymphzellen. Mitgeschleppte Bakterien sind nicht nachweisbar. Die hier nicht zurückgehaltenen jungen Parasiten gelangen weiterhin in den Ductus thoracicus und schliesslich mit der Lymphe in die venöse Blutbahn. In den Venenstämmen und im Herzblut sind sie von v. Zenker, Fiedler und Kühn nachgewiesen worden. Der Blutstrom trägt sodann die junge Brut in die Muskulatur. Colberg (7) giebt an, junge Trichinen vielfach in grösseren Muskelkapillaren beobachtet zu haben. Während es bisher noch nicht gelungen war, die jungen Parasiten in anderen Organen nachzuweisen, fand Askanazy unter der Pleura pulmonalis und in der Lunge mehrfache, bisweilen disseminierte, rote Fleckchen oder Punkte, welche den punktförmigen Ecchymosen der menschlichen Pleura sehr ähnlich sehen. Dieselben erwiesen sich hervorgerufen durch embolisch verschleppte junge Trichinen. Der Befund war um so wichtiger, als er gerade die Lungen betraf, in welchen von vornherein die auf dem Wege des Ductus thoracicus und der grossen Venen in die Muskeln transportierten Trichinenbrut auch am ehesten vermutet werden musste. Die aktive Wanderung der Würmer ist für die Verbreitung der Parasiten nach Askanazy erst in zweiter Linie von Wichtigkeit.

Entwickelung der Trichinen in der Muskulatur.

Nach den Untersuchungen von Leuckart, Fiedler, Colberg dringt die junge Trichine in die Muskelfaser ein. Französische Forscher Robin, Colin [cit. nach Raillet (28)], Chatin (6) wie Cerfontaine (5) leugnen das Eindringen der jungen Trichinen in die Primitivbündel; nach den genannten Autoren bleiben die Parasiten vielmehr im Bindegewebe und werden von diesem abgekapselt. Auch Raillet ist der Ansicht, dass die jungen Trichinen nicht die Sarkolemmschläuche angreifen. Hertwig (16) und Graham haben jüngst die Entwickelung der Muskeltrichine in ausführlicher Weise untersucht. Die ersten Trichinen erscheinen im intramuskulären Bindegewebe am achten Tage. Schon nach Verlauf weniger Tage sind die ersten Parasiten im Innern der Muskelbündel angelangt. Dass dieselben thatsächlich die Muskelbündel anstechen, wurde an Muskelfasern, die durch Essigsäure-Maceration und Zerzupfen isoliert waren, in bestimmtester Weise erkannt. Lewin (21), Soudakewitsch (31) haben weiterhin die Degenerationsvorgänge, welche die Trichine im Muskel hervorruft, beschrieben. Infolge der Einwanderung verschwindet

die Querstreifung der Muskelfaser; sie wird homogen. Bald nimmt dieselbe ein körniges Aussehen an. Die Muskelkerne vermehren sich und wachsen zu so erheblicher Grösse heran, dass ihre Durchmesser etwa dem halben Durchmesser der Muskelfaser gleichkommen. Sie sind durchsetzt von einem Reticulum, auf dem massenhaft feinste Chromatinkörnchen abgelagert sind. Ferner enthalten sie 1—3 sich stark färbende Nucleoli. Ein Hof körniger Masse, welcher sich stärker färbt als der übrige Inhalt des Primitivbündels, umgiebt die Kerne. In kurzer Zeit wächst die Trichine um das zehnfache; sie rollt sich spiralig und treibt die Muskelfaser spiralig auf. Nach Verlauf von etwa vier Wochen ist der körnige, von Kernen durchsetzte Inhalt des Primitivbündels in Rückbildung begriffen, welche an den beiden Enden beginnend diese als dünne Fäden erscheinen lassen. Um die spiralige Anschwellung wie um die Fäden findet sich eine schon von Leuckart erkannte und als verdicktes Sarkolemm gedeutete gallertige Scheide. Nach aussen von dieser findet sich eine Zone entzündeten Bindegewebes, reich ausgestattet mit Bindegewebskörperchen und Leukocyten. Später schwindet im Bereich der fadenförmigen Anhänge die desorganisierte Muskelmasse. Der Zusammenhang mit dem die Trichine umgebenden Material wird unterbrochen. Jetzt beginnt auch die Organisation der definitiven Trichinenkapsel, die von eindringenden Bindegewebszellen, wie Volkmann (35) hervorhebt, ausgeht. Wahrscheinlich wird im Bereiche der alten Gallertscheide von den eingewanderten Bindegewebszellen die neue festere Cyste abgeschieden. Da die Zellen von den Polen her eindringen, ist hier auch die Cystenwand stärker verdickt.

An den Polen der Kapseln entwickeln sich Fettzellen. Ungefähr vom sechsten Monat beginnt die Kapsel durch Einlagerung von kohlensaurem Kalk zu verkalken. Diese Verkalkung kann auch die eingeschlossenen Trichinen betreffen. Virchow fasst die Verkalkung der Trichine als sicheres Zeichen ihres Todes auf. Jedenfalls findet die Reihe der durch die Erkrankung bedingten Veränderungen in der Verkalkung der Trichinen zunächst einen gewissen Abschluss. Weiterhin entwickeln sich aber regressive Vorgänge. Müller (28) konstatierte Zerfall der verkalkten Trichinen in Bruchstücke und in amorphe Kalkbröckel. Leuckart erwähnt den Befund von völlig leeren Kapseln, in welchen „der abgestorbene Wurm anstatt zu verkalken, nach dem Tode aufgelöst ist.“ Auch Virchow hat Ähnliches gesehen. Langerhans (20) hat nun in einem Fall von Trichinose die weiteren Schicksale der Trichinen und ihrer Kapseln verfolgen können. Nach seinen Untersuchungen sind sowohl die Trichinen als auch die Kapseln rückbildungsfähig und können völlig aus dem Körper eliminiert werden. Ferner ist es zweifellos, dass diese Resorption sowohl unter Mitwirkung von Granulationsgewebe als auch ohne dasselbe erfolgen kann. Der Zerfall und die Resorption der Trichinen erfolgt erst nach vorausgegangener Verkalkung. Die

regressiven Veränderungen der Kapseln beginnen immer erst nach dem Tode der Trichine und zwar entweder nach völliger oder auch teilweiser Resorption derselben. Das neugebildete Granulationsgewebe geht in Fett- oder in Narbengewebe über. „Die Sanatio incompleta, welche mit der Einkapselung der Trichinen beginnt, erreicht also nicht mit der Verkalkung, sondern mit der vollständigen Eliminierung der Trichinen und ihrer Kapseln ihren Abschluss“.

Die bisher nur bei primären Myopathien konstatierten Vakuolisierungen der Primitivfasern wurden von Nonne und Höpfner auch bei der Trichinose konstatiert. Hingegen konnten die genannten Forscher hypertrophische Muskelfasern nicht auffinden.

Immunität.

Auf dem Wege künstlicher Fütterung ist die Trichinose auf viele Tiere übertragen und zwar nicht bloss auf Fleisch-, sondern auch auf Pflanzenfresser. Kaltblüter eignen sich anscheinend nicht zur Aufzucht. Bei Vögeln ist es bisher (Leuckart, Pagenstecher [27]) noch nicht gelungen, Muskeltrichinen zu erziehen. Eine individuelle Disposition besteht bei den empfänglichen Tieren nicht. Askanazy gelang die Reinfektion bei einem Kaninchen nach Verlauf von einem halben Jahre.

Infektion.

Die Infektionsquelle bildet für den Menschen fast ausschliesslich das Schwein, sehr selten das Wildschwein und der Bär. Es fragt sich, woher die genannten Tiere die Trichinen beziehen. Die früher vielfach verbreitete Annahme, dass die Infektion der Schweine durch Aufnahme trichiniger Regenwürmer, Frösche, Maulwürfe erfolge, hat sich als eine irrtümliche erwiesen. Es ist auch nicht sehr wahrscheinlich, dass die Darmabgänge trichinöser Menschen als Infektionsquelle der Trichinose des Schweines von irgendwelcher Bedeutung sind. Von grosser Wichtigkeit erschien die schon von Leuckart im Jahre 1862 vertretene Ansicht, dass die Ratten die eigentlichen Urheber der Infektion der Schweine sind. Das häufige Vorkommen der Trichinose unter den Ratten wurde von Fiedler, Gerlach u. a. erwiesen. Da Schweine bekanntlich gute Rattenjäger sind, ist ihre Infektion durch den Genuss der erlegten Feinde sehr naheliegend. Nach Leuckart ist die Infektion der Schweine nur ein Nebenweg, den die Trichinen einschlagen. Auch Virchow hält es für naheliegend, die permanente Quelle der Trichineninfektion in den Ratten zu suchen. Auch Braun u. a. sprechen sich dahin aus, den normalen Wirt der Trichine in der Haus- und Wanderratte zu suchen.

v. Zenker hat andererseits hervorgehoben, dass die Trichinosis der Ratten nicht als eine dieser Tierspecies eigenartige Erkrankung aufzufassen ist, welche nur zufällig auf das Schwein übertragen wird, sondern dass die

Ratten ihre Trichinen durch den Genuss anderer trichinöser Tiere, besonders der Schweine erwerben. Auch Gerlach spricht sich dahin aus, dass, wo Trichinen unter den Ratten gefunden werden, trichinöse Schweine oder andere Fleischfresser gefunden werden. Ausgeschlossen ist natürlich nicht, dass Schweine sich durch den Genuss trichinöser Ratten gelegentlich infizieren. Die Hauptinfektionsquelle bildet für die Schweine nach v. Zenker aber „das Fressen trichinösen Fleisches anderer Schweine", wie solches in Abdeckereien, aber auch im landwirtschaftlichen Betriebe, in Schweineschlächtereien u. a. a. O. sehr häufig geschieht. Weitere Beobachtungen sind auch hier wünschenswert.

Widerstandsfähigkeit.

Für das Auftreten der Trichinose ist massgebend die Gewohnheit der Bevölkerung eines Landes, Schweinefleisch in einem Zustande zu geniessen, in welchem die Entwickelungsfähigkeit der Trichinen nicht vernichtet worden ist. Die Lebensfähigkeit der Muskeltrichinen ist eine ausserordentlich grosse. Bei Operationen und Sektionen von Individuen, deren Infektion $13^1/_2$ bis 31 Jahre mit Bestimmtheit zurückdatierte, gelang es noch, aus den Kapseln lebende Trichinen zu gewinnen bezw. positive Infektionsversuche durchzuführen. Der Fäulnis widerstehen sie 2 bis 3 Monate. Fleischmassen, die Leuckart bei — 16 bis — 20° R. drei Tage lang im Freien aufbewahrte, erwiesen sich noch infektiös. Nach Fiedler sollen die Trichinen zu Grunde gehen, wenn ihre Eigenwärme unter 11° R. sinkt. Sicher getötet werden die Parasiten durch eine Steigerung der Temperatur auf 50—55° R. (Fiedler), nach Lebert erfolgt sogar erst das Absterben der eingekapselten Trichinen bei 70—75° R.

Auch durch intensive Einsalzung, Pökelung und Räucherung kann die Lebensfähigkeit der Trichinen vernichtet werden. Von Bedeutung ist dies für den Import amerikanischen Schinkens und Speckes, da die Trichinose unter den amerikanischen Schweinen nicht selten [4—5,7 %, Billings (2)] angetroffen wird. Röper (30), v. Recklingshausen (29), Engel-Reimers (9), Kraphake (18), Erman (8) u. a. erzielten bei Fütterungsversuchen mit amerikanischem Fleischmaterial nur negative Resultate. Auch die in der holländischen Reichs-Tierarzneischule, im kaiserlichen deutschen Reichsgesundheitsamt angestellten Versuche fielen negativ aus. Stievel (33) erzielte hingegen ein positives Resultat. Hertwig (15) berichtet, dass er in amerikanischem Fleische eine erhebliche Anzahl von Trichinen angetroffen habe; auch Beumer fand in amerikanischen Fleischwaren noch lebende Trichinen. Es besteht also die Möglichkeit, dass durch den Genuss amerikanischen Schweinefleisches Trichinosis hervorgerufen werden kann. So berichtet Focke (11), dass in Bremen durch dasselbe 20 Personen erkrankt seien. Im Jahre 1881 erkrankten nach dem Genusse von rohem amerikanischen

Schinken in Düsseldorf 16 Personen an Trichinosis. Der fragliche Schinken war aus Hamburg bezogen, seine Herkunft jedoch nicht zu ermitteln. Nach Virchow sind diese Fälle nicht in solcher Form veröffentlicht, dass sie eine ernste Kritik aushalten.

Toxische Eigenschaften der Trichinen.

Die ersten Symptome, welche der Aufnahme von Trichinen folgen, sind oft äusserst stürmische. Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Eingenommenheit des Kopfes, Schwere in den Gliedern, heftiger Durchfall sind oft die initialen Symptome. Die ersten Fälle von Trichinose in Hedersleben wurden geradezu für Choleraerkrankungen angesehen [Rupprecht (31), Kratz (19)]. Auch mit Typhus (Lewin), Influenza, Gelenkrheumatismus, schweren Intoxikationen bietet die Trichinose gelegentlich eine gewisse Ähnlichkeit. Selbst in leichten Fällen besteht eine grosse Schwäche und Lahmheit, „sympathische Muskellähmung“, zu einer Zeit, in welcher die Einwanderung noch nicht begonnen hat. Weiterhin tritt Fieber auf, Ödeme der Augenlider, Formikationen, Schweisse, Albuminurie (nach Nonne und Höpfner in 17 %), Delirien und Bewusstlosigkeit, Herzschwäche, Bronchopneumonien auf, die zum Tode führen können. Die Sektion ergiebt: Darmentzündung, Myositis, Hepatisation und Bronchopneumonie der Lungen, fettige Entartung der Leber und Nieren [v. Linstow (24)].

Mit Recht führt v. Linstow aus, dass diese Erscheinungen nur erklärt werden können durch ein im Blut cirkulierendes Gift, welches von den Trichinen gebildet worden ist. Die heftigen initialen Darmerscheinungen werden nicht anders gedeutet werden können, als dass durch die Auflösung der Kapseln Giftstoffe frei werden, durch deren Wirkung die heftigen Darmkatarrhe entstehen. Auch die Fettleber und Nephritis werden auf toxische Wirkung nach v. Linstow und Askanazy zu beziehen sein, während die Lungenaffektion durch Askanazy als eine durch embolische Verschleppung der jungen Trichinen entstandene zu betrachten ist.

6. Eustrongylus gigas Rud.

Litteratur.

1. Blanchard, Nouvelle observation de Strongle géant chez l'homme. Compt. rend. de Soc. de Biol. T. III. p. 379. 1886.
2. Blasius, Observat. anat. Lugd. 1674. p. 125.
3. Cobbold, Entozoa. p. 358.
4. Diesing, Syst. helm. T. II. p. 317. Wien 1857. p. 17.
5. Grotius, Ann. et hist. de rebus Belg. Amstel. 1657. Lit. IV. p. 209.
6. Leuckart, Die menschlichen Parasiten. II. Bd.
7. Moscato, Un caso di strongilo gigante. Riv. chin. e terap. 1894. Oct.
8. Mosler-Peiper, Die tierischen Parasiten.

9. Ruysch, Opera omnia. Amstel. 1737. T. I. p. 60.
10. Sachs-Bey, Ref. bei Huber. Bibliographie der klinischen Helminthologie. S. 307.

Der Parasit kommt im Nierenbecken, bisweilen in den Ureteren und der Harnblase des Hundes, Wolfes, Pferdes, Rindes, Seehundes, Fischotter, des Marders, Rüsselbären, Vielfrasses und nur selten beim Menschen vor.

Nach den Beobachtungen, welche beim Hunde gemacht worden sind, ist der Wohnsitz des Parasiten das Nierenbecken, welches sich erheblich erweitert, während die dazu gehörige Niere sich verkleinert. Die gesunde Niere ist vergrössert. Bisher wurden die Parasiten nur in einem Nierenbecken gefunden. Ihre Zahl betrug 2, 3, selbst 6 und 8. Die Veränderungen im Nierenbecken sind ganz erhebliche.

Zuweilen verlässt der Parasit seinen ursprünglichen Wohnsitz und wird gelegentlich in der Bauchhöhle bez. in Abscessen gefunden.

Die Zahl der Fälle, in welchen der Parasit bisher sicher beim Menschen beobachtet wurde, ist nur eine kleine. Der älteste von Hugo Grotius (5) mitgeteilte Fall ist zweifelhaft. Sicherer sind die beiden von Ruysch (9) und Blasius (2) beschriebenen Fälle. Weitere Beobachtungen sind von Aubinais (cit. nach Leuckart), Cobbold (3), Moscato (7), Sachs-Bey (10) und Blanchard (2) mitgeteilt worden.

Vielfache Verwechselungen mit Blutgerinnseln etc. sind vorgekommen. Nach Leuckart (5) ist das Bluthamen kein konstantes Symptom. Für die Anwesenheit des Parasiten wird ev. der Nachweis von Eustrongyluseiern im Harne sprechen.

Der Strongylus longevaginatus Dies. wurde bisher nur einmal von Jortsits aufgefunden und von Diesing (4) beschrieben. Nach Braun gehören auch die von Rainey und Bristowe als Filaria trachlearis beschriebenen Nematoden aus Trachea und Larynx eines Menschen hierher.

Leuckart hält es für sehr wahrscheinlich, dass der Parasit die Ursache von Entzündungen des Lungengewebes werden kann.

7. Ankylostoma duodenale Dubini.

Litteratur.

1. Arstan, L'anémie des mineurs chez les enfants. Revue des malad. de l'enf. 1892.
2. Beck, Über Ankylostoma duodenale und Ankylostomiasis bei Bergleuten. Inaug.-Diss. Greifswald 1889.
3. Bilharz bei v. Siebold, Ein Beitrag zur Helminthographia humana. Zeitschr. f. wissenschaftl. Zool. 1853. Bd. IV. S. 55.
4. Bohland, Über die Eiweisszersetzung bei Anchylostomiasis. Münch. med. Wochenschr. 1894. Nr. 46.
5. Chiari, Über einen in Prag sezierten Fall von Ankylostoma bei einem Kou-Neger. Prager med. Wochenschr. 1893. Nr. 44.
6. Grassi, Intorno ad un caso di Anchilostomiasi. Arch. per le sc. med. Vol. 3. 1879. Nr. 20.
7. Grassi e Parona, Annotazione cliniche sull' anch. duod. Pavia 1878 und: Intorno all' Anchilostomiasi. Ann. univ. di Med. Vol. 247. 1879. p. 407.
8. Griesinger, Krankheiten Ägyptens. Arch. f. phys. Heilkunde. Bd. XIII. 1854. S. 555.
9. Leichtenstern, Über das Vorkommen von Ankylostoma duodenale bei den Ziegelarbeitern in der Umgebung Kölns. Centralbl. f. klin. Med. 1885. Nr. 12 und Deutsche med. Wochenschrift. 1885. Nr. 28, 29, 30.
9a. Derselbe, Weitere Beiträge zur Ankylostomafrage. Deutsche med. Wochenschr. 1886. Nr. 11 u. f.
9b. Derselbe, Über positive Resultate von Fütterungsversuchen mit Ankylostomalarven bei Menschen. Fortschritte der Medizin. 1886. S. 432.

9c. Derselbe, Über Ankylostoma duodenale. Intern. klin. Rundschau. 1888.
10. Leuckart, Die menschlichen Parasiten.
11. Löbker, Die Ankylostomiasis und ihre Verbreitung. Wiesbaden 1896.
12. Lussana, Contribuzione alla clinica della anemia del Gottardo. Rivista clinica di Bologna. 1881. Nr. 6.
13. Lutz, Über Ankylostoma duodenale und Ankylostomiasis. Volkmanns klin. Vorträge. 1885. Nr. 255, 256 u. 265.
14. Mosler-Peiper, Tierische Parasiten. Nothnagels spezielle Pathologie u. Therapie. Bd. VI.
15. Perroncito, Les ankylostomes en France et la maladie des mineurs. Compt. rend. 1882 und Centralbl. f. d. med. Wissensch. 11. Juni und 24. Juli 1881.
16. Rake, A note on the presence of iron in the liver in ankylostomiasis. Journ. of Path. and Bact. Vol. III. 1. p. 107. 1894.
17. Rapisarda, Contributo alla casistica dell' anchilostomo-anaemie. Riforma med. 1896. Nr. 95.
18. v. Ráthonyi, Ankylostomiasis des Pferdes. Deutsche med. Wochenschr. 1896. Nr. 41.
19. v. Schopf, Über die Entwickelung und Verbreitung von Ank. duod. Wiener med. Ztg. 1888. Nr. 46 u. f. und Pest. med. chir. Presse. 1888. Nr. 34.
19a. Derselbe, Über Ankyl. duoden. Wien. med. Presse. 1888. Nr. 34.
20. Schulthess, Beiträge zur Anatomie von Ankylostoma duodenale. Zeitschr. f. wissensch. Zoologie. Bd. 37. S. 163.
20a. Derselbe, Noch ein Wort über Ankylostoma duodenale. Berl. klin. Wochenschr. 1886. Nr. 46 u. 47.
21. Tenholt, Die Ankylostomiasis unter den Bergleuten. Zeitschr. f. Medizinalbeamte. 1896. Nr. 23 u. 24.
22. Zappert, Neuerliche Beobachtungen über das Vorkommen des Ankylostoma duodenale bei den Bergleuten. Wiener klin. Wochenschr. 1892. Nr. 24.
23. Zinn u. Jacoby, Über das regelmässige Vorkommen von Ankylostomum duodenale ohne sekundäre Anämie bei Negern, nebst weiteren Beiträgen zur Fauna des Negerdarms. Berl. klin, Wochenschr. 1896. Nr. 36.

Entwickelung. Ätiologie.

Der von Dubini im Jahre 1838 aufgefundene Parasit ist der Urheber schwerer anämischer Zustände, welche in den Tropen als tropische oder ägyptische Chlorose, in anderen Gegenden nach dem Beschäftigungsort der Erkrankten als Tunnel-, Bergwerks- oder Ziegelbrenneranämie bezeichnet werden. Ankylostoma duodenale kommt in den tropischen und südlichen Ländern häufig vor, doch ist sein Vorkommen auch in Ungarn, Österreich, Belgien und Deutschland festgestellt.

Durch die Untersuchungen von Leuckart (10), Perroncito (15), Lutz (13) und Leichtenstern (9) ist die Entwickelungsgeschichte des Parasiten im Wesentlichen klargestellt worden. Die Verbreitung erfolgt durch die in den menschlichen Fäces gewöhnlich in grosser Anzahl vorhandenen Eier, in welchen sich nach ihrem Austritt aus dem Darm schon nach wenigen Tagen rhabditisähnliche Larven entwickeln. Nach Vollendung des Wachstums häutet sich die Larve. Bei diesem Vorgange handelt es sich nach Leichtensterns Beobachtungen um eine Abhebung der alten Haut und um die Ausscheidung einer eigentümlichen, wasserklaren Substanz zwischen der alten und neuen Larvenhaut. In dieser Hülle oder nach Abstreifung der-

selben und abermaligen Bildung einer neuen Hülle gelangt die Larve schliesslich in den Darmtraktus des Menschen, um hier ihre weitere Umwandlung in die geschlechtsreife Form einzugehen. Nach Auflösung der Chitinhülle durch den Darmsaft entwickeln sich die Larven in 5—6 Wochen zu geschlechtsreifen Parasiten. Ein „gesetzmässiges, submuköses Entwickelungsstadium" ist, wie Leichtenstern entschieden gegen Lutz und Schulthess (19) hervorhebt, bisher nicht erwiesen. Die von Bilharz (3) und Griesinger (8) mitgeteilten Beobachtungen von tief in die Schleimhaut vorgedrungenen Parasiten sind nicht geeignet ein submuköses Entwickelungsstadium zu beweisen. Wie tief übrigens die Ankylostomen sich einbeissen können, beweist der Fall von Chiari (4). Die Untersuchung zeigte an den Stellen, an welchen augenscheinlich die Ankylostomen festgesessen hatten, miliare Knötchen, die oft mit einer centralen punktförmigen Vertiefung versehen waren. Diese Vertiefungen stellten kleine Lochwunden dar, die sich durch die Mukosa bis auf die Submukosa erstreckten.

Nach den Untersuchungen von Leichtenstern auf den Ziegelfeldern von Köln begünstigen die Entwickelung und Verbreitung hier wie wohl auch auf anderen Arbeitsstätten: feuchtes, flaches Terrain, geringe Durchlässigkeit des Bodens, welche das Stagnieren von Flüssigkeiten herbeiführt, der Mangel an geeigneten Latrinen, Entleerung der mit Ankylostomeneiern reich durchsetzten Fäkalmassen in der Nähe menschlicher Wohn- und Arbeitsstätten.

Sind die Infektionskeime durch erkrankte Arbeiter auf ein Arbeitsfeld eingeschleppt, so erkranken fast ausnahmslos diejenigen Personen, deren Beruf und Beschäftigung es mit sich bringt Erdarbeiten zu verrichten. Aus dem Badenberger Revier berichtet Beck (2), dass die Kinder der dortigen Bergarbeiter verschont bleiben, ebenso die Beamten und Schlepper, da erstere gar nicht und letztere nur vorübergehend in die infizierten Gebiete der Grube gelangen. Die gleiche Beobachtung machte Zappert (21) bei den ausserhalb der Grube arbeitenden Schmieden, Bahnarbeitern, Lastenträgern, Kindern und Frauen in Brennberg. Auch Löbker (11) sucht den gemeinschaftlichen Infektionsherd auf den Arbeitsstellen unter Tage und spricht die Vermutung aus, dass die Badeeinrichtung den gemeinschaftlichen Infektionsherd darstellen kann. In den gemeinsamen Badebassins können Eier mit dem von der Körperoberfläche abgewaschenen Grubenschlamm oder von der Aftergegend des Kranken in das Badebassin gelangen und an den Wandungen des Bassins ev. zur Entwickelung gelangten. Eier gehen übrigens schnell im Wasser zu Grunde, während encystierte Cysten noch nach sieben Monaten nach den Leichtensternschen Untersuchungen entwickelungsfähig bleiben. Löbker sucht den Infektionsherd in den tiefsten, feuchten Sohlenstrecken, in welchen das abgesetzte Eimaterial sich unter den günstigsten Bedingungen entwickeln kann. Gelegenheit zum Import in den menschlichen Darmtraktus findet sich beim Essen, Einführen des Kautabaks etc. Da das Infektions-

material beim Eintrocknen zu Grunde geht nach den Leichtensternschen Untersuchungen, so kann der in der Grubenluft suspendierte Kohlenstaub nicht als Träger des Infektionsstoffes nach Löbker gelten, wie v. Schopf (18) annimmt. Dieser Autor glaubt, dass die starke Ventilation des Grubenapparates die eingekaspelten Embryonen aufwirbeln und direkt an die Hände, an den Bart, ans Gesicht der Arbeiter schleudern könne. Um diese Ansicht zu beweisen, brachte v. Schopf an die Ausmündung des Ventilators eine grosse Glasplatte, an welcher sich die warmen Dünste kondensierten und in eine darunter gehaltene Schale tropften. In beiden Wässern, ja sogar in der Schmiere der Wand der Ventilatormündung fand v. Schopf regungslos daliegende Ankylostomenlarven. Löbker glaubt gegen diese Versuche einwenden zu müssen, dass sie nur beweisen, dass jener Ventilator Wasser und feuchten Schmutz aus der Grube mitgerissen habe (!).

v. Schopf liess ferner einen Hund ca. 14 Tage hindurch so in der Nähe des Ventilators anbinden, dass er von dem Luftstrome getroffen wurde. Es fanden sich nach dieser Zeit Ankylostomen-Eier im Stuhl und bei der Sektion eine Anzahl junger Embryonen und Larven. Leichtenstern (cit. bei Löbker) bezeichnet diesen Versuch als äusserst verdächtig, da nicht einmal angegeben ist, ob der Hund nicht mit Dochmius trigonocephalus behaftet war. Leichtenstern ist es übrigens nicht gelungen, Hunde und Kaninchen zu infizieren, ebensowenig vermochte Lutz (13) den Parasiten auf Schweine zu übertragen.

v. Ráthonyi (18) fand in dem aus der Grube stammenden Pferdekot Eier von Ankylostoma duodenale. Bei weiteren Untersuchungen ergab sich, dass sämtliche Grubenpferde von Ankylostomiasis befallen waren. Pferde, welche nach der mikroskopischen Untersuchung der Fäces frei von Ankylostomum in die Grube gebracht wurden, zeigten nach 5—6 Wochen Eier des Parasiten im Kote. „Die einfahrenden Arbeiter müssen die 700 m langen, mit Pferden befahrenen Strecken passieren; alle in der Nähe dieser Strecke Arbeitenden sind an Ankylostomiasis erkrankt und es zeigen sich die schwersten Anämien bei denjenigen, welche in der nächsten Nähe der Pferdestrecke arbeiten.“ In einer sehr nahe gelegenen kleinen Grube ohne Pferdebetrieb findet sich trotz des Arbeiteraustausches die Ankylostomiasis nicht. Übrigens beobachtete v. Ráthonyi bei den Pferden keine Krankheitserscheinungen.

Tenholt (21) glaubt, dass, wenn sich diese Beobachtung bestätigen sollte, nur ein Wirtswechsel vorliegen könne. Der genannte Autor hat selbst vergeblich im Pferdekot nach Ankylostomaeiern gesucht. Die Entnahme des Kotes geschah nicht aus den Stallungen der Grube, sondern vorsichtshalber von den zu Tage geförderten Grubenpferden. Die von Tenholt im Pferdekot gefundenen Eier unterschieden sich in Form und Grösse von Ankylostomaeiern. Tenholt ist der Ansicht, dass möglicherweise die von ihm gefundenen Eier von Sclerostomum equinum oder Sc. tetracanthum stammten.

Möglicherweise tragen nach Tenholt die in den Gruben oft zahlreich vorhandenen Ratten mit zur Verbreitung der Eier und Larven von Ankylostoma bei. In dem mit Kohlenstaub geschwärzten Schmutzproben der Ventilatorwand wie auch auf einer Bretterwand des Badebassins fand Tenholt Larven-Ferner betont Tenholt, dass in den Gruben der Staub keineswegs trocken ist, sodass von einer Austrocknung und Tötung der Eier, wie Löbker annimmt, nicht die Rede sein kann. Die Möglichkeit einer Infektion durch Einatmen des Staubes bleibt demnach bestehen, wenn die Eier infizieren können, was noch fraglich ist. Auch nach Tenholt ist der häufigste Infektionsweg die direkte Einführung mittelst der bei der Arbeit verunreinigten Hände.

Symptome.

Die schweren anämischen Erscheinungen der an der Ankylostomiasis leidenden Erkrankten gehen hervor aus der blutsaugenden Thätigkeit des Parasiten. Grassi, Perroncito und Leichtenstern sind der Ansicht, dass die Ankylostomen sich hauptsächlich vom Blutplasma nähren. Hinzu kommt der Umstand, dass die Parasiten wahrscheinlich mehr Blut saugen, als sie zu ihrem Unterhalt bedürfen (Grassi). Ferner ist durch Sektionsbefunde erwiesen, dass beträchtliche Nachblutungen aus den Bisswunden erfolgen, die durch den häufigen Ortswechsel, besonders der Männchen, recht zahlreich sein können. Dass unter solchen Verhältnissen die Anwesenheit von oft ausserordentlich zahlreichen Parasiten eine deletäre sein muss, liegt auf der Hand. Die anämischen Erscheinungen können zu fortschreitendem Siechtum, schliesslich zum letalen Ausgange führen.

Lussana ist der Ansicht, dass die Blutverluste gegenüber der Menge und der Regenerationsfähigkeit des Blutes zu klein seien, um die beträchtlichen Krankheitserscheinungen zu erklären, vielmehr liege die Möglichkeit vor, dass durch den Parasiten toxische Substanzen produziert würden, die als Ursache jener schweren Störungen aufzufassen seien. Aus dem Urin von an Ankylostomiasis Leidenden gewann Lussana ein Ptomain, welches, Kaninchen injiziert, tiefgehende und fortschreitende Veränderungen der Blutmischung hervorrief. Nach Aussetzen der Injektion regenerierte sich das Blut sehr schnell. Auch Arstan (1), welcher nach der Methode Brieger-Otto aus dem Urine von Ankylostomakranken Toxine isolierte, gelang es durch dieselben bei Kaninchen Anämien zu erzeugen. In Übereinstimmung hiermit wies K. Bohland (4) in zwei Fällen von Ankylostomiasis einen abnorm gesteigerten Eiweisszerfall nach, welcher nicht erklärt wurde durch die stetigen kleinen Blutverluste. Letztere führen nur zur Ausbildung einer einfachen Anämie, die, wie v. Noorden und Lippmann-Wolff nachgewiesen haben, ohne Steigerung des Eiweisszerfalles einhergeht. Ebensowenig konnte eine Verminderung der O-Zufuhr hierfür als Ursache angesehen werden, da im

vorliegenden Falle eine Steigerung des O-Verbrauches und der CO_2-Produktion nachgewiesen werden konnte. Bohland führt vielmehr den gesteigerten Eiweisszerfall zurück auf das Vorhandensein eines Protoplasmagiftes, unter dessen Einfluss ein Abschmelzen des Eiweissbestandes des Körpers stattfindet. Inwieweit dieses Gift bei der Entstehung der Anämie in Frage kommt, werden weitere Untersuchungen lehren müssen. Auch die Beobachtungen von Zappert sind von Interesse, welcher in der Mehrzahl der von ihm untersuchten Fälle konstatierte, dass die Verminderung des Hämoglobins im Blute nicht gleichen Schritt hielt mit der Herabsetzung der Anzahl der roten Blutkörperchen, sondern dieselbe sogar übertraf. Dieser Blutbefund wird von Zappert — vorausgesetzt, dass die Darmblutungen Ursache der Anämie sein sollen — mit Recht als ein auffälliger bezeichnet. Rake (16) hingegen untersuchte in fünf Fällen von Ankylostomiasis Leber und Milz quantitativ auf Eisen. Es stellte sich heraus, dass die Leber weniger Eisen enthielt als bei anderen Krankheiten, namentlich auch bei der perniciösen Anämie. Der Eisengehalt der Milz ist kaum beeinflusst. Rake zieht aus seinen Untersuchungen den Schluss, dass die Anämie bei der Ankylostomiasis durch die wiederholten Blutverluste und nicht durch den Untergang von roten Blutkörperchen in der Blutbahn bedingt sei. Zinn und Jacoby (23) nehmen ebenfalls eine Giftwirkung seitens des Parasiten an. Sie fanden bei 23 gesunden Negern, die auf Parasiten untersucht wurden, 21 mal Eier von Ankylostomum duodenale in den Fäces, ohne dass die geringsten Erscheinungen von Anämie bestanden. Sie nehmen an, dass diese auffallende Thatsache auf eine Giftgewöhnung zurückzuführen ist[1]).

Nach den obigen Untersuchungen ist die Annahme eines von den Ankylostomen produzierten, blutschädigenden Protoplasmagiftes eine sehr wahrscheinliche.

8. Ascaris lumbricoides.

Litteratur.

1. Archambault, Tödliche Zufälle durch Ascaris lumbr. verursacht. Bull. et mém. de la Soc. de Thève. Vol. XV. 6. p. 34. 1883.
2. Arthus et Chanson, Accidents produits par la manipulation des ascarides. La Médecine moderne. 1896. p. 38. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. XX. S. 264.
3. Baelz, Über einige neue Parasiten des Menschen. Berl. klin. Wochenschr. 1883. Nr. 16.
4. Brétonneau, De la diphthérite. Paris 1826.
5. Chauffard, Lombricose à forme typhoide. Semaine méd. 1895. Nr. 59.
6. Cobbold, Parasites. 1879.
7. Davaine, Traité des Entozoaires. Bd. II. p. 122.
8. Dematteis, Das Austreten der Askariden bei Fieberbewegungen. Centralbl. f. Bakt. Bd. XI. Nr. 21. 1892.

1) Ausser Ankylostomum wurde je 8mal Trichocephalus und Askaris, je 4mal Taenien und Anguillula gefunden.

9. Demme, Tympanites d. Spulwürmer. 26. Bericht über die Thätigkeit des Jenner-Kinderspitals.
9a. Derselbe, 28. Bericht über das Jennersche Kinderspital zu Bern. Berlin 1891.
10. Ducodier, Ascarides lombricoides chez un enfant de 4 ans, convulsions, mort. Gaz. d. Bordeaux 1878. p. 223.
11. Epstein, Über die Übertragung des menschlichen Spulwurms. Jahrb. f. Kinderheilkunde. Bd. XXXIII. 1892.
12. H. Girard, Vorübergehende Hemiplegie durch Spulwürmer bedingt. Revue méd. de la Suisse. Rom. Vol. IV. 8. p. 448. 1884.
13. Goeze, Versuch einer Naturgeschichte der Eingeweidewürmer. Leipzig 1787.
14. Grassi, Trichocephalus- und Askarisentwickelung. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. I. Bd. S. 131 und Gazetta degli Ospidali, anno II. Nr. 10. 1881.
15. Guermonprez, Affections sympathiques par la présence des Ascarides. Ref. in Gaz. méd. de Paris. 1880. p. 34.
16. Hounsell', An unusual number of lumbr. in a child. Brit. med. Journ. 1892.
17. J. Ch. Huber, Bibliographie der klinischen Helminthologie. München 1895. S. 157 u. f.
17a. Derselbe, Einige Bemerkungen über die klinische Bedeutung von Ascaris lumbricoides. Arch. f. klin. Med. Bd. VII. S. 45.
18. Koneff, Hystero-Epilepsie infolge von Askariden. Meditz. Beseda. Nr. 12. 1894. Ref. Intern. klin. Rundschau. 1894. S. 1711.
19. Leichtenstern, Darmverschliessungen. v. Ziemssens Handbuch. Bd. VII. 2. S. 470.
19a. Derselbe, Vortrag im Verein der Ärzte des Reg.-Bez. Düsseldorf vom 15. Okt. 1891.
20. Leroux, Cours sur le gén. de la méd. pr. T. p. 307. 1826.
21. Leuckart, Die menschlichen Parasiten. 1876. II. Bd. p. 224 u. f.
22. v. Linstow, Über den Zwischenwirt von Ascaris lumbricoides. Zool. Anzeiger. 1886. S. 525 und Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. I. S. 49.
22a. Derselbe, Über den Giftgehalt der Helminthen. Intern. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. Bd. XIII. 1896. S. 18.
21b. Derselbe, Über den Zwischenwirt von Ascaris lumbricoides. Zool. Anzeiger. 1886. Nr. 231 und Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. I. S. 49.
23. Lutz, Zur Frage der Übertragung des menschlichen Spulwurms. Centralbl. f. Bakt. und Parasit. 1887 u. 1888; ferner: Zur Frage der Invasion von Taenia elliptica. Ibid. 1887.
24. Mosler, Über einen Fall von Helminthiasis. Arch. f. pathol. Anatomie. Bd. XVIII. S. 242.
25. Mosler-Peiper, Tierische Parasiten. Nothnagels spezielle Pathol. u. Therapie. Bd. VI.
26. Nothnagel, Eklampsie. v. Ziemssens spezielle Pathologie u. Therapie. Bd. XII. 2. S. 290.
27. Pelczynski, Glisty tworzace guz. wekisz. lach przebieg o tyfusu. Gazetta Lekarska. 1888. Nr. 3.
28. Rilliet et Barthez, Traité des maladies des enfants. Paris 1843. T. III.
29. Simon, Ein Fall von Darmverschliessung nach Anhäufung von Askariden. Rev. méd. de l'Et. 1892. Nr. 8.
30. Sperling, Askariden als Ursache der Undurchgängigkeit des Darms. Medizina. Bd. IV. 19. S. 292. 1892. (Russisch.) Ref. Schmidts Jahrbücher. 1893. S. 139. Bd. 237.
31. Stepp, Verschluss des Darmes durch Spulwürmer. Münch. med. Wochenschr. 1889. Nr. 51.

Entwickelung.

Ascaris lumbricoides, der regenwurmähnliche Spulwurm, ist den Ärzten seit alters her bekannt, seine Entwickelungsgeschichte jedoch erst seit kurzem. Die Vermutung, dass der Mensch sich direkt mit den embryonenhaltigen Eiern infiziere, lag ausserordentlich nahe, experimentelle Untersuchungen, von

denen die von Mosler und Leuckart angestellten besonders hervorzuheben sind, missglückten jedoch. Davaine (7) vermutete nach seinen Tierversuchen, dass eine direkte Übertragung stattfinde. Leuckart (21) und v. Linstow (22) nahmen nach Analogie anderer Askariden einen Zwischenwirt an. Zuerst (1878) gelang es Grassi durch Verschlucken von Aksariseiern, welche längere Zeit etwas feucht aufbewahrt, noch mit der äusseren braunen Schale bekleidet waren, bei sich selbst Askariden zu erziehen. Bald konnte Lutz (23) den Nachweis führen, dass thatsächlich für den positiven experimentellen Übertragungsversuch notwendig ist das Vorhandensein der braunen höckerigen Schale. Dieselbe schützt das Ei vor den Einwirkungen des Magensaftes. Die direkte Entwickelung ohne Zwischenwirt ist durch die Lutzschen Versuche erwiesen. Eine Nachprüfung haben dieselben durch Epstein (11) erfahren, welcher die Untersuchungen von Grassi-Lutz bestätigte und ausserdem feststellte, dass die Entwickelung des Askarisembryo zum geschlechtsreifen Tier 10—12 Wochen beansprucht.

Allgemeine Symptome.

Die durch die Anwesenheit von Spulwürmern hervorgerufenen Beschwerden sind in der Litteratur seit alter Zeit Gegenstand der Diskussion gewesen. Eine ausführliche Übersicht über die einschlägigen Arbeiten ist von Huber (17) gegeben worden. Abgesehen von den gastrischen Störungen ist besonders die ältere Litteratur reich an Beobachtungen über das Auftreten der verschiedenartigsten Symptome besonders seitens des Nervensystems wie: Juckreiz, Singultus, Paralysen, Psychosen, Hysterie, Katalepsie, Chorea, Epilepsie, Konvulsionen etc. In einem grossen Teil der Fälle ist der Nachweis, dass die krankhaften Zustände alsbald nach der Abtreibung der Parasiten sich völlig zurückbildeten, zugleich der sichere Beweis, dass die Darmschmarotzer das krankmachende Agens wirklich waren, nicht erbracht. Von manchen Ärzten wird die Entstehung derartiger nervöser Störungen überhaupt in Zweifel gezogen. Sicher beglaubigte Beobachtungen über das Bestehen nervöser Störungen liegen aber vor. Wir erwähnen aus den in den letzten Jahren erfolgten Mitteilungen nur folgende: Guermonprez (15) sah bei einem 11 jährigen Mädchen grosse Unruhe und Reizbarkeit, choreatische Zuckungen etc. nach dem Abgange zahlreicher Askariden schwinden. Nach der Abtreibung von Askariden schwand in einem von Lutz beobachteten Falle, ein äusserst heftiger Opistothomus. In einem anderen Falle von Lutz, wie bei einer Patientin Moslers (24) waren die Askariden die Gelegenheitsursache zum erneuten Ausbruch von anscheinend hysterischen Konvulsionen. Demme (9) beobachtete Tympanites, die wahrscheinlich durch Diaphragmakrampf hervorgerufen war. Ein Patient Hounsells (16) litt an nächtlichen Schweissen, konstantem Husten und Abmagerung, Kitzelgefühl und Zähneknirschen. Auf Santonin erfolgte der Abgang von 97 Spulwürmern. In

Kurzem völliges Wohlbefinden. Koneff (18) berichtet über schwere Krampfanfälle mit Verlust des Bewusstseins, Trismus, Pupillenstarre, die dauernd nach Abtreibung von sieben Askariden wegblieben. Nothnagel (26) giebt zu, dass zahlreiche Beispiele bekannt sind, in welchen Eklampsie nach Abgang von Würmern heilte. Girard berichtet, dass vorübergehende Hemiplegie durch Spulwürmer bedingt wurde. Durodier (10), Archambault (1) u. a. führen den tödlichen Ausgang auf die Anwesenheit von Askariden zurück.

Demme (9) sah Fälle schwerer Anämie beim Vorhandensein zahlreicher Spulwürmer auftreten. Auch Baelz (3) spricht die Vermutung aus, dass Askaris bisweilen schwere Anämie zu bedingen scheine. Auch Leichtenstern (19) sah schwere Anämie, in einem anderen Falle eine Intermittens larvata mit Milzschwellung nach Abtreibung von Askariden heilen. Chauffard (5) beschreibt einen Krankheitsfall, der sehr an Typhus erinnerte. Die Erkrankung schwand, nachdem im Laufe von drei Wochen Spulwürmer abgetrieben worden waren.

Diese wie noch manche andere Beobachtung lassen den Spulwurm nicht als den harmlosen Gast erscheinen, für welchen er vielfach gehalten wird. Seine medizinische Bedeutung wird in der Regel nur da unterschätzt, wo er relativ selten oder doch wenigstens nur selten in grösseren Mengen auftritt (Leuckart). Die schweren nervösen Erscheinungen sind vielfach als reflektorische aufgefasst worden. Wir wissen, dass der Spulwurm ein Gift produziert, welches, wie die Beobachtung von Huber (17), v. Linstow (29) u. a. ergeben haben, schon beim experimentellen Hantieren mit dem Parasiten durch seinen scharfen Geruch auffällt, Urticaria, Conjunctivitis hervorrufen kann. Arthus und Chanson (2) sahen drei Erkrankungsfälle bei Personen auftreten, welche mit den vom Pferde stammenden Spulwürmern experimentierten: Stechen in den Augen, Anschwellen derselben, Halsschmerzen, Stimmlosigkeit. Die lebenden Askariden enthielten eine Flüssigkeit, welche, Kaninchen injiziert, schwere Krankheitserscheinungen hervorriefen. 2 ccm der Flüssigkeit genügten um bei subcutaner Anwendung Kaninchen zu töten. v. Linstow und Raillet beobachteten an sich selbst beim Experimentieren mit Spulwürmern längere Zeit andauernde Conjunctivitis. Nach Leuckart ist das in den Askariden enthaltene Gift in Alkohol löslich.

Lokale Symptome.

Hin und wieder hinterlässt der Parasit auf der Darmschleimhaut Veränderungen, wie solche von Rilliet und Barthez (28), Goeze (13), Leroux (20) und Bretonneau beschrieben wurden. Die Anwesenheit zahlreicher Askariden kann durch Knäuelbildung zum Darmverschluss führen, ein Vorkommnis, das von Leichtenstern in Frage gestellt, durch neuere Beobachtungen als erwiesen gelten kann (Mosler [24], Pelczynski [27], Stepp [31], Sperling [30], Simon [29]). Die Annahme, dass Spulwürmer die

Darmschleimhaut perforieren können, ist durch sichere Beobachtungen noch nicht bewiesen worden. Bei vorhandener Geschwürsbildung liegt jedoch die Gefahr vor, dass die Askariden die Perforation direkt herbeiführen hönnen. So sah Lutz eine Perforation bei Typhus abdominalis wahrscheinlich durch den Spulwurm hervorgerufen. Die Neigung der Askariden, in präformierte Foramina einzudringen, erklärt ihr Vorkommen in der Bauchhöhle nach Perforation des Darms bei Geschwürsbildung. Auf demselben Wege gelangen die Parasiten in die sogenannten Wurmabscesse besonders der Bauchwand. Entweder folgt eine allgemeine bezw. lokale Peritonitis oder aber die Spulwürmer gelangen in einen intra- oder extraperitonealen Abscess, dessen Schicksal sie dann mit durchmachen und im weiteren Verlaufe an sehr ungewöhnlichen Stellen erscheinen können. Bekannt ist die Neigung der Askariden sich auf die Wanderschaft zu begeben. Sie gelangen durch den Magen in die Speiseröhre, in die Trachea, Nase u. s. w. Das Eindringen in den Ductus choledochus, in die Gallenblase und Leber ist bei der Häufigkeit der Askariden relativ selten. Erfolgt die Einwanderung intra vitam, so können schwere Läsionen hervorgerufen werden. Auch im Processus vermiformis, Ductus pancreaticus u. s. w. werden die Parasiten gelegentlich angetroffen. Es fragt sich, welche Umstände die Askariden zur Auswanderung bestimmen. Vielfach sind es fieberhafte Allgemein- oder auch Darmerkrankungen, während welcher die Parasiten auswandern. Vielleicht haben sie überhaupt die Neigung, nach einer gewissen Zeit den Wirt wiederum zu verlassen.

Als gelegentliche Parasiten sind Ascaris mystax Zeder und Ascaris maritima Leuckart beobachtet worden.

Akanthocephalen.

Lambl, Untersuchungen der Darmexkrete. Vierteljahrsschr. f. prakt. Heilkunde. 1859. S. 1.

Die Beobachtungen über das Vorkommen von Echinorhynchus gigas Goeze im Darme des Menschen sind nicht unbedingt zuverlässig. Lambl fand im Darme eines Knaben einen als Echinorhynchus hominis bezeichneten Parasiten.

9. Oxyuris vermicularis Linné.

Litteratur.

1. Brera, Traité des malad. vermin. S. 45.
2. N. A. Cobb, Oxyuris larvae hatched in the human stomach under normal conditions. Proc. Linn. Soc. N. S. Wales (2). Vol. V. 1891. P. I. p. 168.
3. Comini, Chorea ritmica durch Oxyuren. Gaz. med. ital. 1888.
4. Davaine, Entozoaires. II Ed.
5. Deininger, Zur Symptomatologie des Oxyuris vermicularis. Berl. klin. Wochenschr. 1883. S. 37.
6. Devaux, Oxyures et symptômes pseudo-meningitiques. Progrès médical. 1887. Nr. 15.
7. Fergusson, Epileptiform seizures caused by oxyuris in an adult. Brit. med. Journ. May 19. 1888.

8. Friedreich, Handbuch der Pathologie der psychischen Krankheiten. Erlangen 1889.
9. B. Grassi, F. malefizi delle moche. Gaz. degli ospidali. 1883. Nr. 59.
10. A. Hartmann, Über das Vorkommen von Oxyuren in der Nase. Berl. klin. Wochenschr. 1889. Nr. 4.
11. Heisig, Beitrag zur Statistik menschlicher Entozoen. Inaug.-Diss. Greifswald 1893.
12. Küchenmeister und Zürn, Die Parasiten des Menschen.
13. R. Leuckart, Die menschlichen Parasiten.
14. Lutz, Klinisches über Parasiten des Menschen und der Haustiere. Oxyuris vermicularis. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. III. S. 681, 713 u. 745. 1887.
15. P. Michelson, Die Oberhaut der Genitocrural-Falte als Brutstätte von Oxyuris vermicularis. Berl. klin. Wochenschr. 1877. Nr. 33.
16. Proskauer, Embryonen von Oxyuris in der Nase. Zeitschr. f. Ohrenheilkunde. Bd. XXI. S. 310.
17. Pomper, Beitrag zur Lehre von Oxyuris vermicularis. Inaug.-Diss. Berlin 1878.
18. Scarenzi, Di alcune dermatossi per azione nervosa trofica riflessa. Annali univ. di med. Marzo 1884. p. 263. Ref. Virchow-Hirsch. 1884.
19. Seligsohn, Oxyuriswanderung nach dem Munde. Berl. klin. Wochenschr. 1878. Nr. 40.
20. Ungar, Sitzungsb. der Niederrh. Gesellsch. f. Natur- u. Heilkunde vom 24. Febr. 1890.
21. Vix, Über Entozoen bei Geisteskranken. Zeitschr. f. Psychiatrie. Bd. XVII. 1. 1860.
22. Windelschmidt, Langjährige Reflexepilepsie durch Oxyuris. Med. Centralztg. Bd. LII. S. 46. 1883.

Entwickelung.

Die direkte Entwickelung des Oxyuris ohne Zwischenwirt wird allgemein angenommen. Den Beweis für dieselben haben Leuckart (13), Grassi (9), und andere erbracht, die sich und Versuchspersonen durch Verschlucken von Eiern infizierten.

Die Eiablage erfolgt nicht im Darm. Die reifen Weibchen verlassen vielmehr aktiv oder mit den Fäces den Darm. Lutz (14) bemerkt, dass aus dem Fehlen der Eiern in den Fäces nicht auf die Abwesenheit von Oxyuris geschlossen werden darf, da die Eiablage nicht ausserhalb des Darms erfolgt. Heisig (11) vermochte bei 230 Individuen, deren Stühle auf Parasiteneiern untersucht wurden, niemals Oxyureneier aufzufinden, wenn nicht gleichzeitig Oxyurenweibchen vorhanden waren. Leichtenstern (Mitteilung an Heisig) schliesst aus seinen Beobachtungen, dass die mikroskopische Untersuchung der Fäces für die Diagnose der Oxyuriasis keine Bedeutung habe.

Häufig ist die Gefässgegend mit Oxyuriseiern besät. Michelson (15) berichtet über einen ekzemartigen Ausschlag in der Genitocruralfalte, welcher durch Übertragung von Oxyureneiern entstanden sein soll. Auch Scarenzi (18) sah einen hartnäckigen papulösen Ausschlag auf dem Rücken und Genitalien, gleichzeitig ein Ekzem am Scrotum. Nach Abtreibung der Parasiten erfolgte völlige Heilung des Hautleidens.

Durch vegetabilische Nahrungsmittel, welche roh genossen werden, pflegt wahrscheinlich meist die Infektion vermittelt zu werden. Ist dieselbe erfolgt, so ist es naheliegend, dass die erkrankte Person für ihre Umgebung zur Bezugsquelle von Oxyurenbrut wird. Die Hartnäckigkeit des Leidens hat ihren Grund in der Selbstinfektion der Erkrankten. Die von Küchenmeister (12) und Vix (21) vertretene Ansicht, dass die Brut der Oxyuren

zum grossen Teile neben dem mütterlichen Tiere in demselben Darmkanal aufwachsen, ist durch Leuckart zurückgewiesen worden.

Nur in seltenen Fällen werden Oxyuren im Magen (Colb [2]), Ösophagus (Brera [1]), Mund (Seligson [19], Pomper [17]), in der Nase (Hartmann [10], Proskauer [16]) gefunden. Gelegentlich sind verirrte Würmer in der Vagina, im Uterinschleim, im Präputium nachgewiesen worden.

Lokale Erscheinungen.

Die Anwesenheit zahlreicher Oxyuren bedingt einen katarrhalischen Zustand der Darmschleimhaut. Im Mastdarm kann es zur Proctitis und erheblicher Anschwellung der Hämorrhoidalvenen kommen. Ungar (20) zweifelt nicht daran, dass zwischen dem Vorhandensein von Oxyuren und dem Auftreten von Prolapsus ani ein ursächlicher Zusammenhang besteht.

Eine Hauptplage bildet der Kitzel- und Juckreiz am After, welcher meist allabendlich nach dem Zubettgehen sich einstellt. Woher die Periodizität dieser Erscheinung bezw. das Auswandern am Abend herrührt, ist noch nicht aufgeklärt.

Allgemeine Erscheinungen.

Dass durch den heftigen Juckreiz der Schlaf gestört und hierdurch schon ein Einfluss auf das Allgemeinbefinden ausgeübt wird, ist leicht verständlich. Bei nervösen Individuen treten derartige Erscheinungen leichter hervor, wie bei gesunden. Friedreich (8) berichtet über Geistesstörungen, die reflektorisch durch den Wurmreiz entstanden sein sollen. Deininger (5) sah allabendlich epileptische Anfälle bei einem $4^1/_2$ jährigen Knaben auftreten, welche nach Abtreibung von Oxyuren schwanden. Fergusson (7), Windelschmidt (22) beobachteten Reflexepilepsie, Comini Chorea rhythmica, Devaux (6) Gehirnreizung durch Oxyuren bedingt. Einige ähnliche Beobachtungen führt auch Davaine (4) an. Auffallend ist, dass diese als nervöse Reflexsymptome bisher aufgefassten Erkrankungen gerade bei Oxyuris nicht noch häufiger berichtet werden, obwohl der Parasit sehr weit verbreitet und meist in sehr grosser Zahl auftritt.

e) Arachnoidea.

Litteratur.

1. Alt, Die Taubenzecke als Parasit des Menschen. Münch. med. Wochenschr. 1892. Nr. 30 und Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. XIV. S. 468.
2. Boschulte, Argas reflexus als Parasit des Menschen. Virchows Arch. Bd. XVIII. S. 554 u. Bd. LXXV. S. 562.
3. Bourguignon, Rech. sur la contagion de la gale des animaux à l'homme. Mém. soc. biol. Paris. T. III. 1851. p. 109 et Ann. de sc. nat. III. 1855. p 114.

4. Braun, Die tierischen Parasiten des Menschen. Würzburg 1895.
5. Gudden, Beiträge zur Lehre von den durch Parasiten bedingten Hautkrankheiten. Arch. f. physiol. Heilkunde. 1855.
6. Küchenmeister und Zürn, Die Parasiten des Menschen. II. Aufl.
7. Miyake und Scriba, Vorläufige Mitteilungen über einen neuen Parasiten des Menschen. Berl. klin. Wochenschr. 1893. Nr. 16. S. 374.
8. Mosler-Peiper, Tierische Parasiten. Nothnagels spezielle Pathologie und Therapie. Bd. VI.
9. Simon, Sur les acares vivant dans les follicules pileux de l'homme. Arch. de méd. coup. T. I. 1843. p. 45.
10. Stieda, Über das Vorkommen der Haarbalgparasiten an den Augenlidern. Centralblatt f. prakt. Augenheilkunde. 1890. S. 193.

Von dieser Klasse werden verschiedene Milbenarten als gelegentliche Schmarotzer beim Menschen beobachtet wie: Leptus autumnalis Shaw, Tetranychus molestissimus Weyenbergh, Chrithoptes monunguiculosus Geber, Tarsonemus intectus Kapelles, Pymephorus unciatus Flemming, Dermanyssus avium Dugès u. a. Dermatitiden verbunden mit heftigem Juckreiz begleiten gewöhnlich den Parasitismus.

Andere zu dieser Klasse gehörende Parasiten wie Ixodes ricinus Linné, Argas reflexus Fischer de Waldheim u. a. rufen durch ihren Biss Schmerzen, gelegentlich auch intensivere Entzündungen hervor. So sah Alt (1) nach dem Biss der Taubenzecke fünfmal starke erysipelatöse ödematöse Anschwellung der Haut des ganzen Körpers auftreten.

Nach Boschulte (2) entwickelt sich an der Bissstelle ein juckender Knoten, in dessen Umgebung weitere juckende Knötchen sich entwickeln.

Miyake und Scriba (7) fanden in Japan bei einem an Hämaturie leidenden Manne im Urin Milben, welche sie als Nephrophages sanguinarius bezeichnen. Es scheint nicht ausgeschlossen, dass ein Beobachtungsfehler vorliegt.

Am bekanntesten ist die Krätzmilbe, Sarcoptes scabiei Linné, welche in selbstgegrabenen Gängen in der Epidermis des Menschen lebt. Sie ruft beim Biss, wahrscheinlich durch Absonderung eines Sekretes, einen lebhaften Juckreiz hervor (Bourguignon [3], Gudden [5]). Der Befallene sucht denselben durch Kratzen zu befriedigen und zwar nicht bloss an den erkrankten Stellen, sondern auch durch Irradiation des Juckreizes über den ganzen Körper hin. Nicht bloss dass durch das Kratzen die durch die Milben hervorgerufenen Efflorescenzen mit dem Fingernagel zerstört werden, es bilden sich vielmehr neue papulöse Erhebungen an den Ausführungsgängen der Haarbalgdrüsen. Durch wiederholtes Kratzen werden die älteren Eruptionen zerstört und neue wiederum geschaffen. Schliesslich bedecken ausgedehnte Exkoriationen die Prädilektionsstellen der Milben. Bald entwickelt sich ein papulöses, vesikulöses oder pustulöses Ekzem.

Ein eigentümliches, freilich seltenes Krankheitsbild ist die Scabies norwegica s. crustosa. Es handelt sich um schmutzig-graue, dicke Borkenmassen an der Flachhand, dem Plattfuss und dem Ellenbogen. Die Milben finden sich nicht bloss in der Epidermis, sondern in enormer Anzahl auch in den Krusten. Anscheinend handelt es sich hier nicht um eine besondere Art der Sarcoptes, sondern um ein aus individueller Disposition und langjähriger Dauer hervorgegangenes Krankheitsbild (8).

Die Haarbalgmilbe, Demodex folliculorum, lebt in den Haarbälgen und Komedonen. Im Allgemeinen verhält sich der Parasit wohl indifferent. Simon (9), Küchenmeister (6) u. a. sind der Ansicht, dass durch den Parasiten Akne hervorgerufen werden kann. Stieda (10) fand den Parasiten aber auch in den normalen Haarbälgen der Cilien. Seine pathogene Bedeutung ist demnach noch streitig.

Bezüglich weiterer im vorstehenden nicht erwähnten Parasiten verweisen wir auf die eingehenden Darstellungen von Braun (4) und Mosler-Peiper (8).

3. Allgemeine Mykopathologie.

a) Bakteriologische Technik.

Von

O. Lubarsch, Rostock.

Litteratur.

1. Abel und Dräer, Das Hühnerei als Kulturmedium für Choleravibrionen. Centralbl. f. Bakt. Bd. 17. S. 85.
2. Achard, Sur la présence de la propriété agglutinante dans le plasma sanguin et divers liquides de l'organisme. Sem. méd. 1896. Nr. 49.
3. Derselbe, Serodiagnostic de la fièvre typhoide. Sem. méd. 1896. p. 295.
4. Amann, Der Nachweis der Tuberkelbacillen im Sputum. Centralbl. f. Bakt. Bd. 17. S. 513.
5. Arens, Eine Methode z. Plattenkultur der Anaërobien. Centralbl. f. Bakt. Bd. XV. S. 15.
6. Banti, Eine einfache Methode, die Bakterien auf den Agar u. d. Blutserum zu isolieren. Centralbl. f. Bakt. Bd. 17. S. 556.
7. Derselbe, Über die Reinkulturen in Tuben mit Agar u. Blutserum. Centralbl. f. Bakt. Bd. 18. S. 203.
7a. Bernabes, Sulla conservazione della vitalità e virulenza dello pneumococco di Fraenkel e dello streptococco di Fehleisen. Rif. med. 1896. Nr. 21.
8. Bleisch, Ein Apparat zur Gewinnung klaren Agars ohne Filtration. Centralbl. f. Bakt. Bd. 17. 360.
9. Boek, Neues Verfahren bei Färbung der Mikroparasiten an der Oberfläche des Körpers. Monatsh. f. Dermatol. 1894. S. 467.
10. Brieger, Über die klin. Bedeutung des Elsnerschen Typhusnachweises. Deutsch. med. Wochenschr. 1895. Nr. 50.
11. Brunner, N tiz zur Methode der Isolierung von Bakterien auf Agarplatten im Reagensglase. Centralbl. f. Bakt. Bd. 18. S. 59.
12. Bujwid, Bemerkungen über die Filtration bakterienhaltiger Flüssigkeiten. Centralbl. f Bakt. Bd. 18. S. 332.
13. Bunge und Trautenroth, Smegma- und Tuberkelbacillen. Fortschritte d. Med. 1896. Bd. 23 u. 24.
13a. Bunge, Über Sporenbildung bei Bakterien. Fortschr. d. Med. 1895. S. 813.
14. Capaldi, Zur Verwendung des Eidotters als Nährbodensubstanz. Centralbl. f. Bakt. Bd. 20. S. 800.
15. Chantemesse, Sur l'étiologie de la fièvre typhoide. Sem. méd. 1896. p. 303.

16. Chapo Prèvost und Fajardo, Nota sobre una semplicaçao nas placas de Agar-Agar ou Gelose. Tecnica bacteriologica. Rio de Janeiro 1894.
17. Courmont, Serodiagnostic de le fièvre typhoide. Sem. méd. 1896. p. 294.
19. Deyke, Die Benutzung von Alkalialbuminaten zur Herstellung von Nährböden. Centralbl. f. Bakt. Bd. 17. S. 241.
20. Derselbe, Weitere Erfahrungen über die Benutzung von Alkalialbuminaten zur Herstellung von Nährböden. Deutsch. med. Wochenschr. 1894. Nr. 25.
21. Dieulafoy, Sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Bull. de l'acad. de méd. 1896. Nr. 27.
22. Dunbar, Zum Stande der bakteriolog. Choleradiagnose unter besonderer Berücksichtigung der Pfeifferschen spezifischen Cholerareaktion. Deutsch. med. Wochenschr. 1895. Nr. 9.
23. Elsner, Untersuchungen über elektives Wachstum der Bacterium coli-Arten und des Typhusbacillus und dessen diagnost. Verwertbarkeit. Zeitschr f. Hygiene. Bd. 21.
24. Ernst, Färbungsversuche an Sporen mit Hülfe der Maceration. Centralbl. f. Bakt. Bd. 16. S. 181.
25. Filipowski, Hämoglobin und seine Derivate als Nährböden für pathogene Bakterien. Dissertat. (Russisch.) Petersburg 1894.
26. Finger, Ghon u. Schlagenhaufen, Beiträge zur Biologie des Gonokokkus. Arch. f. Dermatol. u. Syphil. Bd. 28.
27. Fiocca, Über eine neue Methode der Sporenfärbung. Centralbl. f. Bakt. Bd. 14. S. 8.
28. C. Fraenkel, Weitere Erfahrungen über den Wert der Widalschen Probe. Deutsche med. Wochenschr. 1897. Nr. 3 u. 16.
29. E. Fraenkel und Reichel, Beiträge zur Kenntnis der akuten fibrinösen Pneumonie, insbesondere der Nierenveränderungen bei derselben. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 25. S. 230.
30. v. Freudenreich, Über eine Verbesserung des Plattenverfahrens. Centralbl. f. Bakt. Bd. 15. S. 643.
31. Gabritschewsky, Eine neue Injektionsspritze für Heilserum. Centralbl. f. Bakt. Bd. 19. S. 551.
32. Gilbert et Fournier, Cultures du pneumococque sur le sang. La méd. moderne. 1896. p. 38.
33. Grawitz und Steffen, Die Bedeutung des Speichel-Auswurfs für die Biologie einiger Bakterien. Berl. klin. Wochenschr. 1894. Nr. 18.
34. Grethe, Smegma- und Tuberkelbacillen. Fortschr. d. Med. 1896. S. 328.
35. Grossglick, Über Agar und Blutserumplatten in Reagensgläsern. Centralbl. f. Bakt. Bd. 17. S. 826.
36. Gruber und Durham, Eine neue Methode zur raschen Erkennung des Choleravibrio u. Typhusbacillus. Münch. med Wochenschr. 1896. Nr. 13.
36a. Haegler, Beiträge zur Agarbereitung. Centralbl. f. Bakt. Bd. 17. S. 558.
37. Hammer, Beitrag zur Kultur des Gonokokkus. Deutsch. med. Wochenschr. 1895. Nr. 51.
37a. A. Hanau, Ein bequemer Behälter für einzelne Mäuse und Ratten. Fortschr. d. Med. 1897. Nr. 2.
38. Henssen, Über Wachstum einiger Spaltpilze auf Nierenextrakt-Nährböden. Centralbl. f. Bakt. Bd. 17. S. 401.
39. Herrnheiser, Untersuchungen über den Nährwert des sterilisierten Glaskörpers f. pathog. Bakt. Prag. med. Wochenschr. 1894.
40. Holz, Experimentelle Untersuchungen über den Nachweis der Typhusbacillen. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 38.
40a. Honsell, Über Differentialfärbung zwischen Tuberkelbacillen und den Bacillen des Smegmas. Arbeit aus dem pathol. Institut zu Tübingen. Bd. II. H. 2. S. 317.
40b. van't Hoff, Eine schnellere u quantitativ bessere Methode der bakteriol. Plattenzählung. Centralbl. f. Bakt. Bd. 21. S. 731.
41. Ilkewitsch, Eine neue Methode zur Entdeckung von Tuberkelbacillen im Sputum Schwindsüchtiger. Centralbl. f. Bakt. Bd. XV. S. 163.
42. Derselbe, Eine verbesserte Spritze f. bakteriol. Zwecke. Ibid. Bd. 18. S. 55.

43. Inghilleri, Über eine neue rasche Doppelfärbemethode bei den bakteriol. Untersuchungen des Blutes etc. Centralbl. f. Bakt. Bd. 15. S. 821.
44. Johne, Zur Kenntnis der Morphologie der Milzbrandbacillen. Deutsch. Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 19. S. 244.
45. Derselbe, Zur Färbung des Milzbrandbacillus. Deutsch. tierärztl. Wochenschr. 1894 u. Deutsch. Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 20.
46. Jundell u. Åhmann, Über die Reinzüchtung des Gonokokkus Neisser. Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 38. H. 1.
47. Kanthak u. Stephens, Ein neues und bequemes Verfahren zur Bereitung von Serumagar etc. Centralbl. f. Bakt. Bd. 609.
48. Kasparek, Ein einfacher Luftabschluss flüssiger Nährböden beim Kultivieren anaërober Bakterien. Ibid. Bd. 20. S 536.
49. Ketel, Archiv f. Hygiene. Bd. 15.
50. Kiefer, Über die Reinzüchtnng des Gonokokkus. Berl. klin. Wochenschr. 1895.
51. Kinscherf, Siehe Ernst, Centralbl. f. Bakt. Bd. 16.
52. Klett, Beitr. z. Morphol. d. Milzbrandbacillus. Inaug.-Diss. Giessen 1894.
53. Derselbe, Beitr. z. Morphol. d. Milzbrandb. Deutsch. tierärztl. Wochenschr. 1894. S, 321 u. 329.
54. Derselbe, Eine Doppelfärbung der Milzbrandbacillen. Ibid. 1894. S. 181.
55. Kopp, Über Wachstumverschiedenheit einiger Spaltpilze auf Schilddrüsennährboden. Centralbl. f. Bakt. Bd. 17. S. 81.
56. Kotlar, Über den Einfluss des Pankreas auf das Wachstum einiger pathog. Spaltpilze. Ibid. S. 145.
57. Král, Zur Züchtung des Gonokokkus. Arch. f. Dermatol. u. Syphil. Bd. 28.
58. Krückmann, Eine Methode zur Herstellung bakteriol. Museen etc. Centralbl. f. Bakt. Bd. 15. S. 851.
59. Kuprianow, Zur Methodik der keimfreien Gewinnung des Blutserums. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 17. S. 458.
60. Lehmann-Neumann, Atlas und Grundriss der Bakteriologie. München 1896.
61. Lode, Eine automatische Abfüllbürette für Nährlösungen und Heilserum. Centralbl. f. Bakt. Bd. 18. S. 53.
62. Löffler, Centralbl. f. Bakt. Bd. 18.
62a. London, Schnelle und leichte Methode zur Bereitung des Nähragars. Centralbl. f. Bakt. Bd. 21. S. 686.
63. Lubarsch, Über Pseudotuberkelbacillen im Urin. Korresp.-Bl. f. mecklenb. Ärzte. 1895.
64. Lubinski, Zur Methodik der Kultur anaërober Bakterien. Centralbl. f. Bakt. Bd. 16. S. 20.
65. Derselbe, Zur Kultivierungsmethode, Biologie u. Morphologie der Tuberkelbacillen. Centralbl. f. Bakt. Bd. 18. S. 125.
66. Lüpke, Das einfachste Färbeverfahren zur Darstellung der Plasmahülle des Milzbrandbacillus. Deutsch. tierärztl. Wochenschr. 1895. Nr. 3.
67. Nastjukoff, Über Nährboden aus Eigelb für Bakterienkulturen. Centralbl. f. Bakt. Bd. 15. S. 227. (Russisch.)
68. Neisser, Die mikroskop. Plattenzählung und ihre spez. Anwendung auf die Zählung von Wasserplatten. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 20. S. 119.
69. Nötzel, Über den Nachweiss von Kapseln an Mikroorganismen. Fortschr. d. Med. 1896. S. 41.
70. Novy, Die Plattenkultur anaërober Bakterien. Centralbl. f. Bakt. Bd. 16. S. 566.
71. Onufrowicz, Über Lebernährböden. Dissertat. Zürich 1894.
72. Pawlowsky u. Gladin, Apparat zur Filtration von Bakterien enthaltenden Flüssigkeiten etc. Centralbl. f. Bakt. Bd. 18. S. 170.
73. Petruschky, Über Konservierung virulenter Streptokokkenkulturen. Centralbl. f. Bakt. Bd. 17. S. 551.
74. Pfaffenholz, Zur bakteriol. Diphtheriediagnose. Hygien. Rundschau. 1895. Nr. 16.
75. R. Pfeiffer, Die Ätiologie der Influenza. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 13. S. 357.

76. Derselbe, Über die spezif. Immunitätsreaktion der Typhusbacillen. Deutsche med. Wochenschr. 1894. Nr. 48.
77. R. Pfeiffer u. Kolle, Zur Differentialdiagnose der Typhusbacillen etc. Deutsche med. Wochenschr. 1896. Nr. 16.
78. Pianese, Di un nuovo metodo di colorazione doppia per tessute etc. Reforma med. 1893. p. 828.
79. Piorkowski, Über die Differenzierung von Bact. coli com. u. Bact typh. abdom. auf Harnnährsubstrat. Centralbl. f. Bakt. Bd. 19. S. 686.
79a. Rondelli u. Buscalioni, Über eine neue Färbungsmethode des Tuberkelbacillus. Ref. Centralbl. f. Bakt. Bd. 21.
80. A. Schmidt, Über die Benutzung verschiedener Sputa als Nährböden u. das Wachstum der Pneumokokken auf denselben. Centralbl. f. klin. Med. Bd. 14. S. 625.
81. Derselbe, Eine einfache Methode zur Züchtung anaërober Kulturen in flüssigen Nährböden. Centralbl. f. Bakt. Bd. 17. S. 460.
82. Siccard u. Widal, Réaction agglutinante du sang et du serum déséchés des typhiques et de la sérosité des vésicatoires. La semaine médic. 1896. p. 303.
82a. M. Simmonds, Zur Konservierung von Kartoffeln zu Kulturzwecken. Centralbl. f. Bakt. Bd. 21. S. 100.
83. Smith, Über die Bedeutung des Zuckers in Kulturmedien f. Bakterien. Centralbl. f. Bakt. Bd. 18. S. 1.
84. Sobernheim, Zur Frage der spezifischen Serumreaktion. Hygien. Rundschau. 1896. S. 303.
85. Steffen, Das menschliche Sputum als Nährboden f. Bakterien. Dissert. Berlin 1894.
86. Sterling, Ein Beitrag zum Nachweis d. Tuberkelbacillen im Sputum. Centralbl. f. Bakt. Bd. XVII. S. 874.
87. Stern, Centralbl. f. klin. Med. 1896. Nr. 49.
88. Stroschein, Mitteilungen aus Dr. Brehmers Heilanstalt. 1889. S. 294.
89. Tochtermann, Ein aus Blutserum gewonnener sterilisierbarer Nährboden. Centralbl. f. klin. Med. 1895. Nr. 40.
90. Turró, Gonokokkenzüchtung und künstlicher Tripper. Centralbl. f. Bakt. Bd. XVI. H. 1.
91. Unna, Natürliche Reinkulturen der Oberhautpilze. Monatsschr. f. Dermatol. 1894. S. 257.
92. Wesener, Die Bereitung eines festen undurchsichtigen Nährbodens aus dem Hühnerei. Centralbl. f. allgem. Pathol. 1894. S. 57.
93. Wertheim, Ascendierende Gonorrhoe beim Weibe. Arch. f. Gynäkol. 1892.
94. Widal, Serodiagnostic de la fièvre typhoide. Sem. méd. 1896. S. 295.
95. Wroblebski, Über das Wachstum einiger pathogener Spaltpilze auf den Nebennierenextraktnährböden. Centralbl. f. Bakt. Bd. 20. S. 528.
96. Zettnow, Centralbl. f. Bakt. Bd. 19. S. 393.
97. Ziemke, Deutsche med. Wochenschr. 1897.
98. Zupnik, Zur Agarbereitung. Centralbl. f. Bakt. Bd. 18. S. 202.

Der Zug, der die gesamte bakteriologische Wissenschaft unserer Tage kennzeichnet — das Streben nach verfeinerter Detailkenntnis — kommt naturgemäss in der gesamten Methodik zu besonders starkem Ausdruck. Je schwieriger sich die gesamte Systematik und Diagnostik der Spaltpilze gestaltet hat, um so stärker ist das Bedürfnis nach neuen Methoden geworden, die besser, als die früheren einfachen die Differentialdiagnostik der Spaltpilze ermöglichen sollen. So ist denn die auf bakteriologische Methodik bezügliche Litteratur ausserordentlich ausgedehnt geworden; man kann aber nicht verkennen, dass sie weniger reichhaltig, als umfangreich ist und dass sich viel Ballast darunter befindet, der keine nähere Berücksichtigung verdient (z. B.

Angaben über Methoden zur Unterscheidung von Experimentaltieren, über Kästchen und Schälchen zum Färben etc., alles Dinge, worin wohl schliesslich jeder erfahrene Forscher eigene Wege einschlägt und worin die persönliche Neigung und Übung von ausschlaggebender Bedeutung ist, so dass am besten die Veröffentlichung solcher Methoden, falls nicht etwas prinzipiell Neues geboten wird, unterbleiben sollte). Es sollen daher im folgenden auch nur solche Methoden besprochen werden, die entweder von prinzipiellem Interesse sind oder sich durch besondere Einfachheit und Brauchbarkeit auszeichnen.

1. Färbemethoden.

Erwähnt seien zunächst einige neue Doppelfärbungsmethoden, die im wesentlichen für solche Bakterienarten Anwendung verdienen, die nach der Gramschen Methode entfärbt werden. Freilich leisten sie nicht dasselbe wie diese Methode, da bei ihr die Bakterien vollkommen different von allen anderen Gewebsbestandteilen gefärbt werden, bei jenen aber nur Protoplasma und Intercellularsubstanz different gefärbt erscheinen, die Zellkerne dagegen die gleiche Farbe — wenn auch nicht stets gleiche Farbennuance — wie die Bakterien annehmen. Solche Methoden sind schon früher verschiedentlich zur Färbung der Gonokokken angegeben worden, wobei meist eine Nachfärbung mit Eosin oder Vorfärbung mit Bismarckbraun benutzt wurde. Pianese (78) empfiehlt folgende Lösungen: a) Gesättigte wässerige Methylenblaulösung 50 ccm; mit Lithionkarbonat gesättigte wässerige Lösung 25 ccm. b) Eosinlösung (0,5 g Eosin auf 100 ccm 70%igen Alkohol) 25 ccm gesättigter wässeriger Lithionkarbonatlösung. Man mischt 2 Teile der Lösung a mit 1 Teil Lösung b, filtriert und färbt Schnitte 10 Minuten bis 2 Stunden in dieser Mischung; Entfärbung mit 1%iger Essigsäure. Bakterien und Zellkerne blau, Protoplasma, Intercellularsubstanz, rote Blutkörperchen rot. Für Milzbrandbacillen, Staphylo- und Streptokokken, für die Pianese seine Methode in erster Linie empfiehlt, ist sie ohne Vorteil; ganz schöne Resultate giebt sie aber für Typhusbacillen, da hierbei auch kleinere Häufchen mehr auffallen, als bei einfacher Färbung. Inghilleris (43) Schnellfärbemethode ist für die meisten Bakterien ohne erhebliche Bedeutung, empfehlenswert dagegen für Malariaparasiten. Die Präparate kommen zunächst auf 1/2 Stunde in Chloroform, darauf 2—3 Minuten lange Färbung in gewärmter Lösung von 1%iger Eosinlösung in 70%igem Alkohol 40 Teile und konzentrierte wässerige Methylenblaulösung 60 Teile.

Neuere Methoden zur Färbung von Bakterienkapseln wurden mitgeteilt im Anschluss an die Beobachtungen Johnes (44, 45) über das Vorkommen von Kapseln bei Milzbrandbacillen. Derselbe hatte zum Nachweis der Kapseln 2%ige wässerige Gentianaviolettlösung mit nachfolgender Differenzierung

durch 1/2—1%ige Essigsäure benutzt. Klett (52) behandelt dagegen die Ausstrichpräparate zunächst mit heissem Wasser und färbt dann mit kalter, 0,25%iger wässeriger Gentianaviolettlösung; Lüpke (66) benutzt zur Färbung eine heisse 0,2%ige wässerige Gentianaviolettlösung, die man am besten frisch zum Gebrauch darstellt, in dem man auf 50 Tropfen sterilen Wassers einen Tropfen einer 10%igen alkoholischen Gentianaviolettlösung nimmt. — Das bei beiden Methoden zu Grunde liegende Prinzip, zunächst die Kapsel zur Quellung zu bringen, ist in systematischer Weise von Noetzel (69) durchgeführt worden. Derselbe benutzte zu diesem Zwecke zunächst 5%ige Essigsäurelösung, die er mehrere Minuten einwirken liess; darauf Beizung mit Bunge-scher Tanninbeize, Färbung mit wässeriger Gentianaviolettlösung oder Karbolgentianaviolett; Differenzierung mit 1—2%iger Essigsäure. Am besten und für die meisten Spaltpilze brauchbar erwies sich aber als Quellungsmittel 1%ige Kalilauge, die man 3 bis höchstens 5 Minuten einwirken lässt, darauf Färbung mit 2%iger Gentianaviolettlösung auf 3—5 Minuten, Differenzierung wie oben angegeben. Für manche Spaltpilze sind Modifikationen dieser Methode nötig, so empfiehlt Noetzel für den Friedländerschen Pneumoniebacillus statt 2% 1/4—1/2%ige Gentianaviolettlösung; bei den Diphtheriebacillen wurden nur unsichere Resultate erzielt, die besten noch, wenn man keine Quellungsmittel anwendete, mit Karbolgentianaviolett färbte und etwa 1/4 Minute mit 1%iger Essigsäure differenzierte. — Während Johne mit seiner Methode die Kapseln nur an solchen Milzbrandbacillen hatte nachweisen können, die im Tierkörper gewachsen waren, giebt die Nötzelsche Methode auch an den Individuen von Reinkulturen gute Resultate. Übrigens giebt auch die Johnesche Methode mitunter an Kulturbacillen positive Resultate, wie zuerst Haase[1]) gefunden.

Auf dem gleichen oder wenigstens ähnlichen Prinzip wie die eben besprochenen Methoden beruht die von Ernst (24) und Kinscherf (51) angegebene Methode der Sporenfärbung. Die Schwierigkeit der Sporenfärbung wird bekanntlich auf die Festigkeit der Sporenmembran, wodurch ein Eindringen der Farbstoffe in den Sporenkörper verhindert wird, zurückgeführt. Die Sporenfärbungsmethoden beruhen daher alle mehr oder weniger darauf, die Membran zur Quellung oder besser noch Maceration zu bringen. Schon Möller hatte zu diesem Zweck die Macerierung mit Chromsäure empfohlen. Ernst und Kinscherf benutzen 5%ige Chromsäure, die sie 15—20 Minuten einwirken lassen, um darauf die Färbung nach der Tuberkelbacillenmethode, der Gramschen und Lustgartenschen Methode vorzunehmen. Die Methode giebt nach meinen Erfahrungen die besten und sichersten Resultate, was ich von der von Fiocca (27) beschriebenen Färbung, die auf ähnlichen Prinzipien

---

[1]) Haase, Zur Morphologie der Milzbrandbacillen. Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. u. vergl. Pathol. Bd. XX. S. 429.

beruht, nicht sagen kann. (Färbung mit ammoniakalischer Fuchsinlösung, Entfärbung mit 20°/oiger Schwefelsäure.) Die von Ilkewitsch (41) angegebene Methode zur Färbung der Bakteriengeisseln, die nicht so viel leistet wie Bunges Verfahren, sei hier deswegen erwähnt, weil sie auch für das Studium der Sporen bedeutungsvoll ist; bei ihrer Anwendung glaubt Ilkewitsch in den Sporen Kerne und Kernteilungen gefunden zu haben. — Im Gegensatz zu Ernst und Kinscherf sieht Bunge (13) den Grund der schweren Färbbarkeit der Sporen nur z. T. in der Widerstandsfähigkeit der Sporenmembran. Das wird dadurch bewiesen, dass auch die hüllenlosen Vorstufen der Sporen bei vielen Bakterien die gleiche Resistenz gegen Farbstoffaufnahme darbieten[1]). Bei seiner Methode handelt es sich daher darum, den Widerstand, den die Substanz der Spore als solche dem Farbstoff entgegensetzt, durch chemische Mittel zu beseitigen. Nach vielen Versuchen erwies sich als bestes Mittel Natriumdioxyd. Die ganze Methode ist folgende:

Die fixierten Präparate werden zunächst zwei Minuten mit Chloroform behandelt, gelangen dann in ein weites Reagensglas, auf dessen Boden sich eine kleine Quantität Natriumdioxyd befindet; in dieser Flüssigkeit, in der sofort eine starke Zersetzung des Pulvers vor sich geht, bleiben die Präparate zwei bis drei Minuten, um darauf der Färbung unterworfen zu werden. Färbung mit Karbolfuchsin 60 Sekunden unter mehrmaligem Aufkochen, Entfärben mit 5°/o Schwefelsäure Gegenfärbung mit wässrigem Methylenblau.

Die Methode ist sehr sicher und bequem; Chromsäure leistet nicht ganz dasselbe wie Natriumdioxyd, giebt aber auch, wie die Abbildungen zeigen, ganz gute Resultate.

Endlich seien noch eine Reihe von Methoden erwähnt zum sicheren Nachweis schwer nachweisbarer Bakterien und solche Methoden, die differentialdiagnostischen Zwecken dienen. — Zur Färbung der Bakterien der Oberhaut empfiehlt Unna (98) folgendes Verfahren. Die Hautschuppen, die mittels Zinkpflastermulls abgehoben wurden, werden, ohne erst geschnitten oder zerdrückt zu werden, in starke Anilinwassergentianaviolettlösung gebracht, gelangen dann in eine Lösung von 5°/o Jodkali mit Wasserstoffsuperoxydlösung zu gleichen Teilen, um endlich in Pikro- oder Eosinanilinöl während einiger Stunden entfärbt zu werden. Der Zusatz der sauren Farbstoffe zum Anilinöl erhöht die entfärbende Kraft des letzteren für acidophile Elemente, schwächt sie dagegen für basophile ab. So kommt es, dass selbst in dicken Epidermislagen, die dunkelblau gefärbten Mikroorganismen sich auf dem gelben oder roten Untergrund deutlich abheben. — Eine von Boek (9) angegebene Methode, die darin besteht, dass man die Hautpartien direkt mit der Farb-

1) Wenn Bunge als einen Gegengrund gegen Ernsts Auffassung auch die Thatsache anführt, dass manche Sporenmembranen leicht färbbar sind, so scheint mir das doch auf missverständlicher Auffassung zu beruhen. Wenn die Sporenhüllen, wie schon lange bekannt, mitunter leicht färbbar sind, so beweist das doch keineswegs, dass sie auch Farbstoffe leicht durchlassen, denn es wird eben nur der äussere Teil der Membran gefärbt.

lösung bestreicht und dann die Schüppchen in Glycerinwasser untersucht, ist wohl nur zum Nachweis der Schimmelpilze und ihrer Sporen brauchbar.

Zum Nachweis geringer Mengen von Tuberkelbacillen sind eine Reihe von neuen Methoden angegeben worden, die aber im Prinzip alle auf dasselbe hinauskommen, so dass es überflüssig ist, sie alle zu besprechen, zumal ich auch durchaus nicht alle nachgeprüft habe. Immer handelt es sich darum, das Sputum zu homogenisieren und zu sedimentieren. Zu diesem Zwecke hatten schon Biedert: Kochen des Sputums mit Natronlauge, Stroschein (88): Schütteln mit Boraxborsäure empfohlen; andere, wie Czaplewski: 10% Kalilauge benutzt. Diesen Methoden haftet der Nachteil an, dass die Färbung des Tuberkelbacillus dabei beeinträchtigt wird. Deswegen sucht man die Anwendung von Laugen möglichst zu vermeiden und hat die Centrifuge zur Sedimentierung verwendet nach dem Vorgange von Litten. (Deutsche med. Wochenschrift. 1891. S. 749.) Doch ist es auch hierbei wünschenswert, erst den Schleim zu fällen und das ganze Sputum zu verdünnen. Ilkewitsch (41) verdünnt ½ ccm Sputum mit 20 ccm destillierten Wassers, dem 8—12 Tropfen einer 30% Kalilaugelösung zugefügt sind. Die Mischung wird aufgekocht und dann mit Casein versetzt, das sich unter Zusatz von 1—2 Tropfen Kalilauge löst; darauf Ansäuerung durch Essigsäure und Centrifugierung. Czaplewski (18) hält den Zusatz von Casein für unnötig, homogenisiert das Sputum mit 0.2% Natronlauge, setzt einige Tropfen Phenolphthalein zu und neutralisiert mit 10% Essigsäure, verdünnt mit destilliertem Wasser, lässt sedimentieren und centrifugiert das Sediment. Die Methode giebt gute Resultate. — Andere wie Amann und Ketel, denen sich Sterling (86) anschliesst, sehen von einer Centrifugierung des Sputums ab, da Centrifugen dem praktischen Arzt nicht zu Gebote zu stehen pflegen und verfahren folgendermassen:

Amann (9) versetzt die Sputummasse mit dem 2—4fachen Volumen kalten Wassers, fügt 1 ccm Chloroform und ein kleines Quantum sauberen Bleischrots mittlerer Grösse zu, verschliesst das Gefäss mit Kautschukpfropfen und schüttelt lebhaft und anhaltend einige Minuten lang; so vorbehandelte Sputa werden nochmals mit dem 4—6fachen Volumen Wasser verdünnt und dann in einem besonderen Sedimentator sedimentiert, aus dem die Entnahme des Sediments besonders erleichtert ist; vorher wird die Sputumlösung noch mit 2 ccm Karbolfuchsinlösung versetzt und durch Schütteln gleichmässig verteilt. Darauf Färbung des am Objektträger angetrockneten oder mit Alkohol und Äther fixierten Sputums in gewöhnlicher Weise; ein grosses Gewicht legt Amann dabei auf die Dauer der Entfärbung und die Nachfärbung.

van Ketel (49) thut in eine 100 ccm haltige Flasche 10 ccm Wasser, 6 ccm Karbolsäure und 10—15 ccm Sputum, schüttelt dann kräftig und fügt noch 70 ccm Wasser zu, schüttelt abermals und lässt in einem Spitzglas sedimentieren. Färbung nach Ziehl-Neelsen, wobei übrigens wegen der vorherigen Anwendung der Karbolsäure 1% Fuchsin, in 10% Alkohol gelöst, zur Färbung genügt.

Die letztere Methode, die ich selbst nicht nachgeprüft habe, wird von Sterling als leicht ausführbar und sehr leistungsfähig besonders empfohlen.

Eine Vereinfachung des Entfärbungs- und Nachfärbungsverfahren ist in der Methode von Rondelli und Buscalioni (79a) gegeben; als Ent-

färbungsflüssigkeit wird Eau de Javelle, wodurch die übrigen Mikroorganismen und Zellen braungelb gefärbt werden, benutzt. Erfahrungen über die Zuverlässigkeit der Methode habe ich noch nicht sammeln können.

Von grösserem Interesse sind neuere Untersuchungen über differentielle Färbemethoden für Tuberkel- und Smegmabazillen. Nachdem man früher die Möglichkeit der Verwechslung von Tuberkel- und Smegmabacillen sehr gering angeschlagen, hat zuerst Lubarsch (63) in einem am 9. Febr. 1895 im Rostocker Ärzteverein gehaltenen Vortrag, der im Korrespondenzblatt des allgemeinen Mecklenburger Ärztevereins abgedruckt, aber naturgemäss nicht in weiteren Kreisen bekannt geworden ist, auf die grossen Gefahren der Verwechslung aufmerksam gemacht, die namentlich bei Untersuchung des Urins auf Tuberkelbacillen vorliegt und einige dafür beweisende Fälle kurz erwähnt. Er hat dabei aber darauf hingewiesen, dass die von früheren Autoren empfohlene längere Einwirkung von Säuren oder Alkohol bei der Entfärbung völlig unsicher ist und als bestes Unterscheidungsmittel die Vorbehandlung der Präparate mit einer 3—5 % Kalilaugelösung während 7—10 Minuten empfohlen. Eine Methode, die aber ebenfalls keine vollkommene ist, da auch die Tuberkelbacillen hierbei an Färbefähigkeit einbüssen und nicht selten, die angetrocknete Flüssigkeit durch die Kalilauge zu vollständig maceriert wird. Lubarsch empfiehlt daher, in allen zweifelhaften Fällen, namentlich, wenn bei fortgesetzter Untersuchung bald positive, bald negative Resultate erzielt werden, den Tierversuch zur Entscheidung heranzuziehen. Grethe (34), der eingehendere Studien über die Differenzierung gemacht hat, empfiehlt als bestes Mittel die Nachfärbung mit konzentriertem alkoholischem Methylenblau nach Weichselbaum, wobei nur die Tuberkelbacillen die Karbolfuchsinfärbung beibehalten sollen; auch die Entfärbung Czaplewskis mit alkoholischer Fluorescinlösung soll gute Resultate geben. Bunge und Trautenroth (13), welche nicht nur die im Urin und den Genitalsekreten vorkommenden Smegmabacillen, sondern auch die im Ohr, der Mundhöhle, der Nase und äusseren Haut befindlichen in das Bereich ihrer Untersuchung zogen, fanden auch die Methode von Czaplewski und Weichselbaum nicht vollkommen sicher; gelingt auch meistens die Umfärbung leicht, so kommen doch Fälle vor, wo die Methoden versagen. Die einzige Methode, die ihnen absolut zuverlässige Resultate ergab, bestand in einer Kombination von Alkohol- und Chromsäurevorbehandlung. Die Präparate kommen zunächst auf drei Stunden in absolut. Alkohol, dann auf mindestens 15 Minuten in 5 % Chromsäure; hierauf Färbung mit Karbolfuchsin, Entfärbung in Schwefelsäure drei Minuten, Nachfärbung mit konzentrierter alkoholischer Methylenblaulösung während fünf Minuten. Auch Honsell (40a) fand, dass in einem Fall die Methode von Weichselbaum und Czaplewski versagte. Er empfiehlt zur Entfärbung Säurealkohol (Alcoh. absol. 47,0, Salzsäure 3,0), betont aber, dass sich die Smegmabacillen verschiedener Herkunft verschieden verhalten. — Als übereinstimmendes Ergebnis der Untersuchungen von Lubarsch, Grethe,

Bunge und Trautenroth sei noch hervorgehoben, dass eine morphologische Unterscheidung von Tuberkel- und Smegmabacillen unmöglich ist.

2. Herstellung von Nährböden und Kulturmethoden.

Unter den überaus zahlreichen auf die Technik der Nährbödenbereitung und die Kultivierungsmethoden bezüglichen Arbeiten, finden sich viele von zweifelhafter Bedeutung, denen höchstens der Wert zukommt, einige praktische, in vielen Laboratorien bereits übliche Handgriffe kekannt gemacht zu haben. Etwas näher besprochen seien hier zunächst diejenigen Arbeiten, welche den Zweck verfolgen, die etwas umständliche Agarbereitung und Filtrierung zu vereinfachen. — Nachdem auch der Unnasche Heisswassertrichter (s. Ctbl. f. Bakteriol., Bd. 9, S. 749) trotz mancher Vorzüge die Filtrierung des Agars nicht wesentlich erleichtert hatte, zumal bei seiner Anwendung nicht selten das Filter zerriss, hat der zuerst von A. Fraenkel[1]) schon 1886 gemachte radikale Vorschlag, die Filtration vollkommen zu vermeiden, grössere Berücksichtigung als bisher gefunden. Das Fraenkelsche Verfahren bestand darin, dass man das Agargemisch bei einer Temperatur von 50—60° in hohen Gefässen absetzen liess und dann die über dem Sedimente stehende klare Flüssigkeit mit der Pipette oder dem Heber abnahm. Da auch diese Methode etwas zeitraubend und nicht ganz sicher ist, hat man sie zu verbessern gesucht.

Bleisch (8) giebt zu diesem Zwecke einen Apparat an. Er besteht aus einem ca. 2 Liter enthaltenden, oben und unten je einen Tubus tragenden Glasgefäss, dessen unterer Tubus durch einen durchbohrten Gummipfropfen verschlossen ist. Durch diese Öffnung führt ein Glasrohr in den Innenraum des Gefässes, das so weit aus dem unteren Tubus hervorragt, dass man es bequem anfassen kann. Das durch den Gummipfropfen führende Glasrohr stösst man vor dem Gebrauch möglichst hoch in das Gefäss hinein und dichtet den unteren Verschluss des Gefässes durch Anziehen einer Klammer, so dass keine Flüssigkeit durchkann, wovon man sich durch Eingiessen warmen Wassers überzeugt. Dann giesst man das Agargemisch von oben her in das Glasgefäss, soweit, dass das obere Ende des Glasrohrs über dem Flüssigkeitsniveau steht. Das Ganze wird nun in einen Wärmeschrank von 50—60° gebracht, worauf sich allmählich die Trübungen zu Boden senken. Hierauf nimmt man den Apparat heraus und stellt ihn so hoch, dass das untere Glasrohr frei nach unten bewegt werden kann, befestigt an sein unteres Ende einen Schlauch mit Klemmhahn und zieht nun vorsichtig das Glasrohr so weit nach abwärts, bis es einige Centimeter unter dem Flüssigkeitsniveau steht. Öffnet man nun die Klemme, so strömt die klare Agarflüssigkeit heraus bis das Niveau soweit gesunken ist. dass das Glasrohr wieder übersteht. Hierauf schliesst man die Klemme und wiederholt nun die Prozedur so oft, bis man genügend Agar abgefüllt hat.

Empfehlenswerter, weil noch weniger zeitraubend, ist die von Hägler (36a) angegebene Klärung der Agarmischung. Er benutzt dazu eine Centrifuge, welcher eine Schüssel eingeschraubt wird. Während die Agarmischung kocht, wird diese Schüssel mit Bunsenbrenner vorgewärmt und die Centrifuge in schwache Bewegung versetzt; hierauf giesst man die heisse Agarmischung durch einen Trichter in die Schüssel, entfernt letztere schnell, setzt die Centrifuge rasch in möglichst schnellen Gang und löscht die Flamme aus. Darauf kann man den

1) Ztschr. f. klin. Med. Bd. X.

Apparat sich selbst überlassen. Spätestens in $^1/_2$ Stunde ist die Agarmischung abgekühlt und erstarrt; der Nähragar bildet einen Kuchen von grösstmöglicher Klarheit, in dem sich alle Trübungen in einer etwa 2—3 mm dicken Schicht am Boden der Schüssel befinden. Man schneidet nun mit einem Messer das klare Agar heraus und verteilt es in die Kolben.

Noch einfacher ist eine von Zupnik (98) angegebene Methode. Das flüssige Agar wird in hohe Glascylinder gegossen und in den Dampfapparat gebracht: nach einiger Zeit löscht man die Flamme aus und lässt die Mischung die Nacht über im Dampfapparat stehen; bei dem langsamen Abkühlen setzen sich die Trübungen am Boden des Gefässes ab; man kann nun am nächsten Morgen den ganzen Agarcylinder herausheben und die Trübungen mit einem Messer entfernen. — Ausserdem empfiehlt Zupnik noch zur Agarfiltration die Filtration durch hydrophile Watte; ein nach meiner Erfahrung sehr unsicheres Verfahren, da oft genug der Wattepfropf durch die Gewalt des Agargemisches durch den Trichter durchgetrieben wird. — London (62) hat ein Verfahren der Agarbereitung angegeben, bei dem die ganze Prozedur nur 33 Minuten dauert. Es kann aber, da es sowohl die Verwendung eines Autoklaven, wie eines Diakonowschen Apparates und einer Wasserstrahlluftpumpe voraussetzt, nur in best ausgestatteten Laboratorien zur Anwendung gelangen.

Die grosse Zahl der neuen und neu empfohlenen Nährböden erklärt sich einerseits durch die steigende Schwierigkeit der Differentialdiagnostik, andererseits durch die praktischen Bedürfnisse einer möglichst raschen bakteriologischen Untersuchung. Ganz besonders haben die in so grossem Umfang vorgenommenen Untersuchungen auf Diphtheriebacillen zu der Zusammensetzung neuer Nährböden geführt. Andere neue Nährböden, die auch zu differentialdiagnostischen Zwecken angewendet worden sind, verdanken ihre Entstehung z. T. theoretischen Überlegungen, wie vor allem die aus Organextrakten hergestellten. Es seien hier folgende erwähnt: Onufrowicz (71) benutzte zur Züchtung von Spaltpilzen Nährböden, die aus fein gehackter Leber dargestellt waren, der Agar-Agar zugefügt wurde; dabei erhielt er z. B. üppig wuchernde Kulturen von dem sonst so schwer züchtbaren Aktinomycespilz. Kopp (55) stellte sich Schilddrüsennährböden in der Weise her, dass er Hammelschilddrüsen fein zerstiess und mit gleichen Gewichtsteilen sterilen Wassers ca. 3 Stunden auslaugte. Der so erhaltene dünne Brei wird durch feuchte Leinwand durchgepresst und der Saft durch Filtration durch Thonfilter keimfrei gemacht. Zu diesem Extrakt setzt man dann gleiche Mengen 20%iger wässeriger, mit 1% Kochsalz versetzter Gelatine zu oder stellt auch eine 1%ige Agarlösung her. Dieser Nährboden gestattet vielen Spaltpilzen gutes, anderen dagegen nur äusserst spärliches Wachstum und ist deswegen für die Differentialdiagnostik nah verwandter Spaltpilzarten (z.B. Bacterium coli commune und Typhusbacillus) gut anwendbar. Gleiches gilt von Nieren-, Pankreas- und Nebennierenextraktnährböden. Hennssen (38) bereitet sich Nierenextraktnährböden in ähnlicher Weise; die von der Kapsel befreite Niere wird fein zerschnitten, in einem Mörser zu Brei zerrieben, 3 Stunden mit gleichen Mengen Wasser ausgelaugt, dann durch ein Tuch durchgepresst und der Saft durch ein Thonfilter filtriert. Man fügt dann $2^1/_2$% peptonfreien Agar hinzu. In gleicher Weise verfährt Kotlar (56) bei Bereitung seiner Pankreasextraktnährböden; nur benutzte er in seinen Versuchen ausschliesslich Gelatinezusatz

zum Pankreassaft. Alle diese Nährböden besitzen zahlreichen Spaltpilzen gegenüber stark entwickelungshemmende Eigenschaften, die aber sofort verloren gehen, wenn man den Drüsenextrakt nicht durch Thonkerzenfiltration, sondern durch Erhitzung keimfrei macht. Anders verhalten sich in dieser Beziehung Nebenniere und Glaskörper, die auch noch im durch Hitze sterilisierten Zustand entwickelungshemmende Eigenschaften besitzen. Wroblewski (95) bereitete sich Nebennierenextraktnährböden folgendermassen: Fein zerhackte Nebennieren werden zu Brei zerrieben und dann mit der doppelten Menge Wasser 2 Stunden lang gekocht und mit Soda alkalisch gemacht. Der Aufguss wird dann mit dem gleichen Quantum Agar (2 ½ g Agar, 6 g Glycerin, 1 g NaCl auf 100 g Wasser) gemischt, sterilisiert und wegen der nun eintretenden Trübungen von neuem mehrfach filtriert und wiederum sterilisiert. Herrnheiser (39) stellt sich aus dem Glaskörper eiweissfreie, aber sehr salzreiche Lösungen durch Sterilisation und Filtration des Körpers her, die er dann eventuell noch mit Wasser und Pepton versetzt. Dieser Nährboden erwies sich als besonders geeignet für Cholera- und Diphtheriebacillen, während viele andere Spaltpilze in ihrem Wachstum erheblich beeinträchtigt wurden.

Eine besondere Ausbildung haben die Methoden zur Bereitung von Nährböden aus Harn und Sputum gefunden. Die ersteren werden besonders bei der Gonokokkenzüchtung mit Erfolg verwendet. Nachdem zuerst Turró (90) sterilen Harn zur Züchtung von Gonokokken empfohlen (eine Angabe, die sich übrigens als irrtümlich erwies), haben sich Finger, Ghon und Schlagenhaufer (26) aus menschlichem Harn einen zur Züchtung thatsächlich geeigneten Nährboden bereitet. 1 Teil steril aufgefangener oder bei 70—80° fraktioniert sterilisierter Menschenharn wird mit 1 Teil 2%igem Agar (oder Glycerinagar) vermischt. Von schwedischen Autoren (Jundell und Åhmann [46]) wird als noch zuverlässiger die folgende Mischung empfohlen: 1 Teil bei 85° fraktioniert sterilisierter Menschenharn auf 2 Teile Kieferschen Agar (3 bis 3 ½ % Agar, 5% Pepton, 2% Glycerin, neutrale Reaktion). Hammer (37) empfiehlt angelegentlich stark eiweisshaltigen Urin (1—1 ½ %), den er nach genügender fraktionierter Sterilisation, mit Glycerinagar mischt und zur Plattenkultur benutzt; man erhält dabei besonders üppige Kulturen, aber nur bei alkalischer Reaktion des Nährbodens. Piorkowski (79) hat verschiedene Harnnährböden bereitet, die er besonders zur Differenzierung von Bact. coli comm. und Typhusbacillen empfiehlt. (Harnbouillon: 100 ccm frisch gelassener Urin wird mit 0,5 g Pepton versetzt, 15 Minuten lang gekocht, filtriert und dann fraktioniert sterilisiert. Harngelatine: Zufügung von 10—12% Gelatine zur Harnbouillon. Harnagar: Zufügung von 2% Agar). — Die Sputumnährböden sind zuerst von A. Schmidt (80) empfohlen worden, der Bronchial- und Trachealsputa benutzte und besonders das Verhalten der Pneumoniekokken auf ihnen studierte; er fand, dass sie auf den Sputumnährböden die gleichen Formen bildeten wie im Tierkörper (Kapselbildung). Steffen (84) hat die Versuche

Schmidts fortgesetzt und seine Resultate im wesentlichen bestätigt. Er bereitet die Nährböden nach Art der Serumnährböden, indem er sie bei 65° (oder wenn es sich um sehr schleimiges Sputum handelt) bei 55° erstarren lässt und dann fraktioniert sterilisiert; man kann auch Agar zum Nährboden zusetzen, es hat das aber wenig Zweck. Grawitz und Steffen (33), die hauptsächlich pneumonische Sputa benutzten, bereiten sich den Nährboden in gleicher Weise; auch sie geben besonders gutes Wachstum der Pneumoniekokken an, sowie längere Lebensfähigkeit; selbst durch Wachstum in Speichel abgeschwächte Organismen sollen hierbei wieder virulent werden.

Zahlreicher noch als die Herstellung gänzlich neuer Nährböden sind die Modifikationen älterer, wohlbekannter und erprobter Nährsubstrate. — Statt des meist benutzten Hammel- oder Rinderblutserums benutzen Gilbert und Fournier (32) Pferdeblutserum, das ihnen bei der Züchtung des Pneumokokkus besonders gute Resultate ergeben haben soll. Gleich günstige Erfahrungen habe ich mit diesem Nährboden für die Züchtung der Diphtheriebacillen gemacht. Kuprianow (59) giebt einen besonderen Apparat zur keimfreien Gewinnung des Blutserums an. Filipowski (25) will die Serumnährböden wenigstens teilweise durch Hämoglobinnährböden ersetzen, in denen die verchiedenen Spaltpilze charakteristische Umwandlungen des Oxyhämoglobins in Methämoglobin verursachen. — Eine grosse Rolle spielen die Serumagarnährböden, da sie die Vorteile der Agarnährböden mit denen der Serumnährböden vereinigen. Schon Wertheim (92) hatte zur Gonokokkenzüchtung Mischung von Agar und Serum benutzt, Král (57) Serum und Agar zu gleichen Teilen gemischt und bei 100° sterilisiert; eine Methode, die von Tochtermann (89) mit geringer Modifikation (er benutzt 2%ige mit 0,3—0,5%igem Traubenzucker vermischte Pepton-Agarlösung, die er mit 1/2 Stunde gekochtem Hammelblutserum zu gleichen Teilen oder im Verhältnis von 2 : 3 mischt) für Diphtheriebacillen empfohlen wird. Kiefer (50) vermischt 1 Teil menschliches Serum oder Ascitesflüssigkeit mit 2 Teilen Agar (3—3 1/2 % Agar, 5% Pepton, 2% Glycerin). Kanthak und Stephens (47) bereiten sich Serumagar, indem sie zunächst 100 ccm Ascitesflüssigkeit mit 2 ccm 10%iger Kalilauge versetzen, wobei aus dem Serumalbumin ein durch Kochen nicht fällbares alkalisches Albuminat wird, Hierzu fügt man 1 1/2—2% in angesäuertem Wasser aufgeweichtes Agar und kocht, bis das Agar völlig gelöst ist. Die an sich sehr klare Lösung wird nun durch den Heisswassertrichter filtriert und dann noch mit 4—5%igem Glycerin versetzt.

Anschliessend an die Benutzung des Serumagars seien die Methoden erwähnt, welche in bescheidenerer Weise eine Verbindung von Agar und Blut herbeiführen. R. Pfeiffer (75) benutzte zuerst zur Züchtung der Influenzabacillen Agar, auf welches einige Blutstropfen gestrichen waren. Die gleiche Methode wandten E. Fraenkel und Reiche (29) an, um Pneumoniekokken längere Zeit lebensfähig und virulent zu erhalten. Sie benutzen einen 2%igen

Agar, dem 4% Glycerin und 1% bei 14° R. gesättigte Sodalösung zugefügt ist und bestreichen ihn mit Leichen- oder Kaninchenblut. Auf diesem Nährboden sollen sich die Pneumoniekokken monatelang lebensfähig und virulent erhalten. Filipowski empfiehlt zur Züchtung der Influenzabacillen Benetzung des Agars mit 8%iger Oxyhämoglobin- oder 0,5%iger Hämatinlösung. — Von weiteren Modifikationen der Agarlösungen erwähne ich Deykes Alkalialbuminatagar, weil es als ein besonders geeigneter Nährboden für Züchtung der Diphtheriebacillen angegeben ist. Deyke (19) setzt 1% Alkalialbuminat, 1% Pepton, ½% NaCl, 2% Agar und 5% Glycerin mit der entsprechenden Menge Wasser an, neutralisiert durch vorsichtiges Zusetzen reiner Salzsäure, alkalisiert wieder durch Zusatz von 1% Sodalösung, die auf 3 Teile 1 Teil Soda und 2 Teile Wasser enthält. Darauf Aufkochen, Filtrieren etc. Der Nährboden soll für die Diagnose von Diphtheriebacillen vorzügliches leisten; ich habe keine besonderen Vorteile — namentlich Pferdeserum gegenüber — finden können; empfinde aber die Subtilität der Herstellung des Nährbodens als einen um so grösseren Nachteil, als selbst bei genauer Befolgung der Deykeschen Vorschriften mitunter ein Nährboden erhalten wird, auf dem Diphtheriebacillen nur kümmerlich oder überhaupt nicht wachsen. Von den zum Agar und Gelatine noch als Zusätze vorgeschlagenen Substanzen sei hier der Zucker und Eigelb erwähnt. Welche grosse Bedeutung der Zucker für das charakteristische Wachstum der Spaltpilze besitzt, hat besonders Th. Smith (83) ausgeführt. Der Zusatz von Eigelb zu Agar oder Gelatine wird von Nastjukow (67) empfohlen, der sich zunächst folgende Eigelblösung bereitet. 1 Liter Wasser + 0,5 ccm 10%ige Natronlauge + 100 ccm Hühnereigelb 2 Stunden im Dampfapparat kochen, 1 Tag absetzen lassen, filtrieren und sterilisieren. Von dieser Lösung wird 1 Liter mit 15—20 g Agar resp. 80—100 g Gelatine versetzt, Kochen, Filtrieren etc. Capaldi (14) fügt ebenfalls Eigelb zum Agar zu; um aber nicht besondere Sterilisierung nötig zu haben, durch die gerade die vitalen Eigenschaften des Eigelbs verändert werden könnten, fügt er nach Verbrennung der Dotterhaut nur einige Platinösen Eigelb zu dem Agarröhrchen zu. Der Nährboden soll für Diphtherie- und Tuberkelbacillen besonders geeignet sein. — Damit wären wir auf die Verwendung der Eier als Nährböden gekommen, die schon vielfach (von Hueppe u. a., aber bereits von älteren Autoren) Verwendung gefunden haben. Wesener (92) bedient sich nicht roher Eier, in denen bekanntlich nicht selten Spaltpilze vorkommen und die deswegen von Abel und Dräer (1) als „sehr ungeeignete Kulturmedien" bezeichnet werden, sondern des erstarrten Hühnereies. Das Ei wird nach kräftigem Durchschütteln bei 70—80° gekocht, äusserlich mit Sublimat desinfiziert und in Scheiben zerschnitten, die dann in ähnlicher Weise wie Kartoffelnährböden verwendet werden. Vor diesen besitzen sie noch den Vorzug, dass Schimmelpilze nur schlecht auf ihnen gedeihen und somit die so häufigen Luftverunreinigungen weniger zu befürchten sind. Auch Nastjukow (67) bedient sich

erstarrter Eier, verwendet aber vornehmlich das Eigelb. 300 ccm Eigelb + 100 ccm sterilisierte 1%ige Natronlauge + 600 ccm sterilen destillierten Wassers werden in Reagensgläser abgefüllt und im Wasserbade bei 75 bis 85° zur Erstarrung gebracht; fraktionierte Sterilisation bei 85°. Der Nährboden ist ungefähr so durchsichtig, wie erstarrtes Blutserum, leicht herzustellen und zu Kultivierung in der That gut geeignet. — Eine neue und empfehlenswerte Verwendung hat die Kartoffel gefunden, bei den Versuchen für Typhusbacillen geeignete und differentiell diagnostisch brauchbare Nährböden zu finden. Holz (40) stellt sich Kartoffelwassergelatine her, indem er 500 g Kartoffel sauber wäscht, schält, auf einem Reibeisen fein zerreibt und durch ein feines Tuch presst. Man lässt nun den trüben Saft entweder 24 Stunden absetzen und filtriert dann oder filtriert, wie Lehmann und Neumann (60) vorschlagen, sofort durch reine Tierkohle. Nach einstündigem Kochen setzt man 10%ige Gelatine zu. Für Typhusbacillen ist weit besser geeignet die von Elsner (23) angewandte Jodkaliumkartoffelgelatine. Der eben beschriebenen, mit 2.5–3 ccm, 1/10 Normalnatronlauge versetzten Kartoffelgelatine wird 1%iges Jodkalium zugesetzt. Brieger (10) hat den Wert dieser Methode für die klinische Diagnose besonders betont. — In ausgedehnter Weise hat Lubinski (64) Kartoffelnährböden zur Züchtung von Tuberkelbacillen verwendet. Und zwar verwendet er 1. mit 4%igem Glycerin versetzte Kartoffelbrühe (1 kg fein zerschnittene Kartoffeln werden mit 1500 ccm Wasser 3—4 Stunden im Dampfapparat gekocht, filtriert, mit Glycerin versetzt und neutralisiert). 2. 4%iges Glycerin-Kartoffelagar (Zusatz von 1—1,5%igem Agar zu Nr. 1). 3. 4%ige glycerinisierte Kartoffel-Fleischpeptonbouillon (Herstellung wie bei 1, nur wird anstatt Wasser gewöhnliche Nährbouillon benutzt; dasselbe gilt für 4). 4. 4%iges glycerinisiertes Kartoffel-Fleischpepton-Agar. Um Kartoffeln zu Kulturzwecken längere Zeit aufheben zu können, empfiehlt Simmonds (82a) die in üblicher Weise gereinigten und gekochten Kartoffeln dreimal in halbstündigen Pausen in eine Schellacklösung zu tauchen.

Diesen Methoden seien noch angefügt die für die Differentialdiagnostik vieler pathogener Spaltpilze so wichtige Methode, der Serumreaktion. Bekanntlich hat R. Pfeiffer (76) zuerst für die Choleravibrionen eine spezifische Reaktion gefunden, die folgendermassen angestellt wird: 10 bis 30 mg Blutserum eines gegen virulente Choleravibrionen immunisierten Meerschweinchens (die Immunisierung geschieht dadurch, dass Meerschweinchen zunächst durch Chloform abgetötete Choleraagarkulturen subcutan einverleibt erhalten und dann nach 10—14 Tagen intraperitoneale Injektionen von virulenten Vibrionen aus nicht über 20 Stunden alten Agarkulturen in steigenden Dosen erhalten. Man beginnt mit 1/4 Öse Kultur, die in 1 ccm Bouillon aufgeschwemmt sind und steigt dann weiter 1/2, 1, 2, 3, 4 etc. Ösen) werden mit 1 ccm Bouillon und 1 Öse virulenter Choleravibrionen in den Peritonealraum eines jungen Meerschweinchens

gebracht; nach 20 Minuten entnimmt man dann mit einer Glaskapillare ein Tröpfchen Flüssigkeit und findet die Vibrionen unbeweglich, gequollen und in Körnchen zerfallen. Die praktische Verwertbarkeit dieser Methode zur Differenzierung der Choleravibrionen von den zahlreichen choleraähnlichen ist durch die Arbeiten Sobernheims (84) und vor allem die eingehenden Untersuchungen Dunbars (22) sicher gestellt, so dass sie jedenfalls in zweifelhaften Fällen Anwendung finden muss. Ob sonst auch diese Methode ihre Grenzen hat, sowie auf die Modifikationen durch Gruber und Durham (36) können wir hier nicht näher eingehen. Es lag auf der Hand, dass man das Prinzip der Pfeifferschen Methode für alle diejenigen pathogenen Spaltpilze anwenden würde, die schwer differenzierbare, mehr oder weniger harmlose Doppelgänger besitzen; dahin gehören vor allem die Typhusbacillen, für die die Serumreaktion von Peiffer und Kolle (77) ausgebildet wurde. Zum Zwecke der Diagnosenstellung im Leben ist die Methode von Widal verwendet worden, der eine Typhusbacillenaufschwemmung mit Serum, das ihm aus dem Finger des Patienten durch Einstich gewonnenes Blut liefert, mischt und beobachtet, ob Häufchenbildung sofort oder in wenigen Stunden eintritt. Die agglutinierende Wirkung des Serums soll am 7.—8. Tage der Krankheit am stärksten sein. Eine Bestätigung fanden diese Angaben durch Achard (2), Courmont (17), Chantemesse (15), Dieulafoy (21), Widal (94) und Siccard (82). Nach Achard besitzt Milch typhöser Personen die gleiche Eigenschaft. Auch Stern (87) und C. Fraenkel (28) erkennen den Wert der Probe an, aber nur wenn eine starke Verdünnung des Serums (um das 50—200fache) vorgenommen wird. Ziemke (97) hat dagegen festgestellt, dass der differentialdiagnostische Wert der Widalschen Reaktion nicht so gross ist, wie ursprünglich angenommen wurde.

So Hervorragendes auch die Plattenkulturmethode zur Entdeckung und Isolierung pathogener Spaltpilze geleistet hat, so haben sich doch auch bei ihr manche Nachteile herausgestellt, die zur Modifikation Anlass gaben. Besonders bei der Anfertigung von Agarplatten ist es ein unangenehmer Missstand, dass die tiefgelegenen Kolonien wenig charakteristisch sind. Dieser Missstand hat dann zu der Modifikation geführt, die wohl jetzt vielfach im Gebrauch ist, dass man den Nährboden auf die Platte oder Petrische Schale ausgiesst, dort erstarren lässt und dann die bakterienhaltige Materie mit Pinsel (Kruse) oder Nadel oder Spatel auf dem erstarrten Nährboden fein verteilt (Chapo, Prévost und Fajardo [16]). v. Freudenreich (30) will einfach die gehörig verdünnte Impfflüssigkeit auf die erstarrte Platte giessen und dann die Flüssigkeit von der Platte wieder abfliessen lassen. Pfaffenholz (74) benutzt statt des gewöhnlichen Pinsels, wie es Kruse gethan, einen Platinpinsel. Andere Autoren, wie Banti (11), Grossglick (35), Löffler (62), Brunner bringen das Impfmaterial zunächst in das Kondensationswasser schräg erstarrter Agar- oder Blutserumröhren, wo es durch Schütteln möglichst gleich-

mässig verteilt wird; dann wird das Glas geneigt und somit die Nährbodenoberfläche mit Material besäet, worauf man dem Röhrchen wieder die vertikale Stellung giebt.

Zur Züchtung anaërober Spaltpilze sind bereits viele Methoden angegeben worden, die sicher noch verbesserungsfähig sind, weil sie mehr oder weniger umständlich erscheinen. Die von Lubinski und von Zettnow (96) angegebenen Apparate stellen jedenfalls keine Vereinfachung der Methodik dar. Einfacher sind die von Arens (5) und Novy (70). Arens benutzt zur Züchtung der Anaërobien auf Platten die gewöhnlichen Exsiccatoren; der Boden wird mit nicht zu feinkörnigem Quarzsande, dem Pyrogallussäure beigefügt ist, gefüllt, sodass mehrere Petrische Schälchen übereinander Platz haben.

Die Sandfüllung im Exsiccator wird nun mit 10% Kalilauge begossen und nach dem Giessen der Platten wird der gut eingefettete Deckel durch Rotiren geschlossen. — Novy (70) benutzt ebenfalls einen Exsiccator und verwendet Pyrogallussäure zur Absorption des Sauerstoffs. — Die von A. Schmidt (81) und von Kasparek (48) angegebenen, nicht für Plattenkulturen anwendbaren einfachen Methoden scheinen durchaus zweckmässig zu sein. Es genüge sie hier zu erwähnen, ohne sie ausführlich zu schildern.

3. Konservierungstechnik. Apparate zur Gewinnung bakterienfreier Filtrate etc.

Schon Soyka hatte 1888 Methoden angegeben, um Kulturen in möglichst unverändertem Zustand längere Zeit konservieren zu können. Seit Einführung des Formalins in die Konservierungstechnik hat man es auch für die Aufbewahrung von Spaltpilzkulturen angewendet (Hauser). Während Hauser Formalindämpfe benutzte, zieht Krückmann (58) für chromogene Spaltpilze folgendes Verfahren vor. Zunächst kommen die Kulturen in einen Exsiccator, der statt Schwefelsäure Formalin enthält, um die oberflächlichen Schichten der Nährböden zu gerben. Dann wird eine wässerige, 0,1% Sublimat enthaltende Formalinlösung von 1 : 10 aufgegossen, darauf mit einer stärkeren gewechselt und dann die Reagensgläser hermetisch verschlossen. — Da auf diese Weise die Färbbarkeit der Spaltpilze nicht leidet, ist die Methode gerade für Übungszwecke empfehlenswert, weil jede Infektionsgefahr vermieden wird.

Von grösserer Bedeutung sind die Bestrebungen, bei solchen Spaltpilzen, die auf unseren gebräuchlichen Nährböden leicht die Virulenz verlieren, diese zu erhalten. Petruschky (73) empfiehlt zu diesem Zwecke die Aufbewahrung der Kulturen im Eisschrank; vor allem bei Streptokokken, die besonders leicht ihre Virulenz einbüssen, aber auch bei Choleravibrionen hatte er hiermit sehr gute Erfolge. Für den so empfindlichen Diplococcus pneumoniae empfehlen E. Fraenkel und Reiche (29) die Züchtung auf mit Blut bestrichenem

Agar. Sie benutzen einen Nährboden von folgender Zusammensetzung: 4% Glycerin, 2% Agar, 1% bei 14° R gesättigte Sodalösung; der fertige Nährboden wird mit etwas sterilem Menschen- oder Tierblut bestrichen. Bei diesem Verfahren sollen sich die Pneumokokken, ohne Abimpfung oder Übertragung auf empfängliche Tiere, monatelung vollvirulent und lebensfähig erhalten. Nach Bernabes (7a), dem es ebenfalls gelang Streptokokken lange Zeit lebensfähig und virulent zu erhalten, ist vor allem Ausschluss der Einwirkung von Licht und Luft wichtig; ferner darf man die Kulturen nur kurze Zeit bei hoher Temperatur züchten, damit keine so rapide Vermehrung der Spaltpilze eintritt.



Zur Filtration bakterienhaltiger Flüssigkeiten werden neue Apparate von Pawlowsky und Gladin (72), sowie von Bujwid (12) angegeben. Beide Einrichtungen haben den Zweck die bisherigen Mängel der Filtrationsmethoden zu beseitigen, die einmal darin bestehen, dass die Filtration ausserordentlich langsam vor sich geht, anderseits in der Gefahr der Verunreinigung des Filtrats liegen. Bujwid filtriert nicht, wie sonst üblich, von innen nach aussen, sondern umgekehrt. Zu diesem Zwecke taucht eine mit emailliertem Deckel versehene Chamberlandkerze in eine breite Eprouvette, in der sich die zu filtrierende Flüssigkeit befindet; indem nun mittelst einer kleinen Luft- oder Wasserstrahlluftpumpe die Luft aus der Kerze angesaugt wird, sammelt sich die Flüssigkeit bald im Innern des Cylinders und wird dann durch eine

gebogene Röhre, die mit der Chamberlandkerze in Verbindung steht, in ein sterilisiertes Glasgefäss übergeführt. Dieser Apparat funktioniert 1/2—1 Stunde gut, dann werden die Poren der Kerze teilweise abgesperrt, so dass die Filtration immer langsamer vor sich geht. Es ist deswegen nötig die Verunreinigung der Oberfläche zu beseitigen, was in der Weise geschieht, dass die Kerze aus den Cylinder herausgenommen und aussen mit sterilem Wasser gereinigt wird, bis die Oberfläche nicht mehr mit dem schleimigen Niederschlag bedeckt ist. Wenn man solche Reinigung alle 1—2 Stunden vornimmt, bekommt man rasch grosse Quantitäten keimfreier Flüssigkeit. Nach der Filtration müssen die Poren durch mehrfaches Ausspülen mit Wasser von den anhaftenden Eiweisstoffen befreit werden, damit nicht bei der Sterilisierung durch die Koagulation des Eiweisses eine Verstopfung stattfindet.

Der Apparat von Pawlowsky und Gladin ist etwas komplizierter; die umstehende Abbildung zeigt seine Einrichtung.

Er besteht aus einem Glasgefäss mit Gummipfropfenverschluss; im Pfropfen drei Öffnungen, in deren ersten sich eine Chamberlandkerze (A) befindet, die durch ein gebogenes Rohr mit einem höher angebrachten Kolben (h) verbunden ist, der die zu filtrierende Flüssigkeit aufnehmen soll. In die zweite Öffnung des Stopfens geht ein kurz umgebogenes Glasrohr B, das mittelst eines Wulfgefässes W mit einem Aspirator verbunden ist. In die dritte Öffnung geht ein gebogenes Glasrohr, dessen einer, lang ausgezogener Teil bis auf den Boden des Gefässes reicht, während das andere Ende mittelst des Gummischlauches J mit dem Glasrohr D verbunden ist; mit diesem Rohr ist ein zweites zugespitztes kleines Röhrchen F durch einen Gummischlauch e verbunden; endlich steckt noch auf dem zugespitzten Röhrchen F ein mit einer Klemme versehenes Gummirohr. — Nachdem die Flüssigkeit in den Kolben h gegossen, wird die Luft durch den Aspirator aus dem Apparat entfernt, wobei die Gummiröhren e, g, i flach werden. Nach Beendigung der Filtration wird der Aspirator geschlossen und trennt das Aufnahmegefäss vom Wulfgefäss, worauf das Rohr D sich von selbst mit dem Filtrat füllt. Nun kann man das Filtrat in gewöhnlicher Weise abzapfen und in ein steriles Gefäss auffangen, ohne jegliche Gefahr der Verunreinigung von aussen.

Von sonstigen Apparaten und Instrumenten seien hier nur kurz erwähnt, eine sehr einfach konstruierte Abfüllburette von Kuprianow (59), eine automatische von Lode (61), ferner eine neue sterilisierbare Injektionsspritze von Gabritschewsky (31) und Ilkewitsch (42), Modifikationen der Zählapparate für Bakterienkulturen von Neisser (68), van't Hoff (40b), Halter für Mäuse und Ratten von Hanau (37a) etc.

b) Über die Immunität bei Infektionskrankheiten, mit besonderer Berücksichtigung der humoralen und chemischen Theorien.

Von

Georg Frank, Wiesbaden.

Litteratur.

1. d'Arsonval et Charrin, La médecine moderne. 1896. p. 761 u. Nr. 11. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 20. S. 40.
2. Aronson, Berl. klin. Wochenschr. 1896. Nr. 32.
3. Babes et Proca, La médecine moderne. 1896. p. 37. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 19. S. 585.
4. Baginsky, Berl. klin. Wochenschr. 1896. Nr. 16.
5. Bardach, Annales de l'institut Pasteur. 1895. p. 40.
6. Cornelius Beck, Ungar. Arch. f. Med. Bd. 3. p. 345.
7. Beclére, Chambon et Ménard, Annales de l'institut Pasteur. 1896. p. 18.
8. Behring u. Ransom, Deutsche med. Wochenschr. 1895. Nr. 29.
9. Beumer u. Peiper, Berl. klin. Wochenschr. 1895. S. 735.
10. Blumenthal, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 30.
11. Boinet, Semaine méd. 1895. Nr. 35.
12. Bonome und Vial, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 19. S. 849.
13. Bordet, Annales de l'institut Pasteur. 1895. p. 462. 1896. p. 104 et 193.
14. Brieger u. Boer, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. 21. S. 259. Deutsche med. Wochenschr. 1896. Nr. 49.
15. Calmette, Annales de l'institut Pasteur. 1892, p. 160. 1894, p. 275. 1895, p. 225. 1896. 675. Compt. rend. 1896. Nr. 4. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 19. S. 906.
16. v. Dungern, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. 20. S. 147.
17. Derselbe, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 19. S. 137.
18. Emmerich u. Scholl, Deutsche med. Wochenschr. 1895. S. 17.
19. Fischl u. v. Wunschheim, Prager med. Wochenschr. 1895. Nr. 45—51.
20. Fraenkel, Hygien. Rundschau. 1894. S. 577.
21. Fraser, British med. Journal. Nr. 1798 und 1896 Nr. vom 18. April. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 18. S. 149 u. Bd. 19. S. 908.
22. Freund, Gross u. Jellinek, Centralbl. f. innere Med. 1895. S. 937.
23. Freymuth, Deutsche med. Wochenschr. 1895. Nr. 21.

24. **Gabritchewsky**, Annales de l'institut Pasteur. 1896. p. 630.
25. **Goldscheider**, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 26. S. 195.
26. **Gottschlich** u. **Weygang**, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. 20. S. 376.
27. **Gromakowsky**, Annales de l'institut Pasteur. 1895. p. 621.
28. **Gruber**, Wiener klin. Wochenschr. 1896. Nr. 11 u. 12. Münch. med. Wochenschr. 1896. Nr. 9 und Deutsche med. Wochenschr. 1896. Nr. 15.
29. **Gruber** u. **Wiener**, Arch. f. Hygiene. 1893. S. 241.
30. **Isaëff**, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. 16. S. 248.
31. **Klein**, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 13. S. 429.
32. **Derselbe**, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 18. S. 466.
33. **Derselbe**, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 20. S. 817.
34. **Klemperer**, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20. S. 165.
35. **Knorr**, Habilitationsschr. Marburg. Pfeil. 1895.
36. **Kolle**, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 19. S. 217.
37. **Kose**, Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 19. S. 649.
38. H. **Kossel**, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 19. S. 977.
39. **Krüger**, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 22. S. 191.
40. **Landmann**, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. 18. S. 318.
41. **Loeffler** u. **Abel**, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 19. S. 56.
42. **Maragliano**, Berl. klin. Wochenschr. 1895. Nr. 32.
43. **Marchoux**, Annales de l'institut Pasteur. 1895. p. 785.
44. **Marmier**, Annales de l'institut Pasteur. 1895. p. 533.
45. **Derselbe**, Annales de l'institut Pasteur. 1896. p. 468.
46. **Marmorek**, Annales de l'institut Pasteur. 1895. p. 393 et 1896. p. 47.
47. **Meade Bolton** and **Herbert D. Pease**, The journal of experimental medecine. 1896. Vol. 1. Nr. 3.
48. **Metschnikoff**, Annales de l'institut Pasteur. 1895. p. 69.
49. **Metschnikoff**, **Roux** et **Taurelli-Salimbeni**, 1896. p. 257.
50. du **Mesnil**, Annales de l'institut Pasteur. 1896. p. 369.
51. **Nicolle**, Annales de l'institut Pasteur. 1896. p. 333.
52. **Niemann**, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 19. S. 214.
53. **Nissl**, Separatabdruck aus der Zeitschr. f. Psychiatrie. Bd. 18.
54. **Pawlowsky** und **Maksutow**, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. 21. S. 485.
55. **Park** and **Williams**, The journal of experimental medecine. 1896. Nr. 1.
56. **Petruschky**, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 20. S. 173.
57. **Pfeiffer**, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. 11. S. 393. Bd. 16. S. 258 bis 368. Bd. 18. S. 1. Bd. 19. S. 75. Bd. 20. S. 198. Deutsche med. Wochenschr. 1896. Nr. 5, 6, 15.
58. **Peiffer** u. **Isaëff**, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. 17. S. 355.
59. **Pfeiffer** u. **Kolle**, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. 21. S. 203. Deutsche med. Wochenschr. 1896. Nr. 12. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. B. 20. S. 129.
60. **Pfeiffer** u. **Vagedes**, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 19. S. 385.
61. **Pfeiffer** u. **Wassermann**, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. 14. S. 46.
62. **Phisalix** et **Bertrand**, La Semaine méd. 1895. p. 58 et 163. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 19. S. 377 u. 907.
63. **Proskauer** u. **Pfeiffer**, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 19. S. 191.
64. **Pick**, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 17. S. 353.
65. **Rembold**, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 18. S. 119.
66. **Rummo**, La Riforma medica. 1893. p. 223. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 15. S. 513.
67. **Sahli**, Mitteilungen aus den klin. u. med. Instituten der Schweiz. 3. Reihe. H. 6.
68. **Sclavo**, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 18. S. 744.
69. **Smirnow**, Deutsche med. Wochenschr. 1894. Nr. 30.

70. Sobernheim, Hygien. Rundschau. 1893. S. 997.
71. Spronck, Annales de l'institut Pasteur. 1895. p. 758.
72. Vaillard, Annales de l'institut Pasteur. 1896. p. 65.
73. Vicquerat, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. 18. S. 492.
74. Voges, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. 23. S. 149.
75. Wassermann, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten Bd. 19. S. 408.
76. Derselbe, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. 22. S. 263.
77. Wernicke, Separatabdruck aus der Festschr. zur 100jähr. Stiftungsfeier d med.-chirurg. Friedrich-Wilhelm-Institutes.
78. Wesbrook, Annales de l'institut Pasteur. 1894. p. 318.
79. Yersin, Annales de l'institut Pasteur. 1894. p. 662. 1895. p. 589. 1897. p. 81.

In den ersten Jahren der Forschungen über die künstliche Herstellung von Impfstoffen zur Erzeugung der Immunität war das Bestreben der Forscher darauf gerichtet, Mittel und Wege zu finden, um die Virulenz der verwandten Bakterien resp. deren Giftstoffe herabzusetzen. Durch die Verimpfung dieser abgeschwächten Agentien sollte eine leichtere Krankheit wie die im gewöhnlichen Leben vorkommende hervorgerufen werden, welche als Grundlage für die weiteren Immunisierungsbestrebungen diente. Diese Anschauung ist im Laufe der letzten Jahre ins vollständige Gegenteil umgeschlagen. Man bemüht sich heute, die Virulenz der Bakterien und die Giftigkeit ihrer Toxine aufs höchste, über die natürliche Stärke zu steigern. Diese ausergewöhnlich virulenten Bakterien resp. deren höchstgesteigerte Toxine werden in möglichst starker Verdünnung verimpft. Die Steigerung der Virulenz der Bakterien wird fast ausnahmslos durch fortgesetzte Übertragungen von Tier zu Tier erstrebt und erhalten. In ganz besonderer Weise verstärkte Bardach (5) die Virulenz stark abgeschwächter Diphtheriebacillen (2 ccm töteten Meerschweinchen nach 7—8 Tagen). 40 cc einer zwei Tage alten Kultur wurden Hunden subcutan eingespritzt. Als fünfzehn Stunden später an der Infektionsstelle sich ein starkes Oedem gebildet, die Krankheit ihren Höhepunkt erreicht hatte, wurden von diesem frische Kulturen angelegt. Mit dieser Kultur wurde wiederum ein Hund geimpft. In dieser Weise, indem Hunde mit Diphtheriekulturen geimpft und von dem Oedem der Impfstelle wieder Kulturen angelegt wurden, war nach 25 Passagen durch den Tierkörper die Virulenz der Diphtheriebacillen so gesteigert, dass die tödliche Dosis für das Meerschweinchen $^1/_{20000}$, für Hunde $^1/_{60000}$ des Gewichtes derselben betrug. Diese Steigerung der Virulenz war jedoch nur eine teilweise; für Kaninchen war dieser Diphtheriebacillus auch jetzt noch wenig virulent (1 ccm der Kultur tötet Kaninchen in 6—8 Tagen). Durch intravenöse Einspritzungen in der Menge von 4—5 ccm, wonach die Kaninchen in etwa 48 Stunden zu Grunde gehen, und viermal wiederholte Verimpfung, hatte sich die Virulenz der Kultur um etwas mehr als das doppelte verstärkt. 0,5 ccm derselben tötete darnach Kaninchen in 5—6 Tagen. Die Virulenz für Meerschweinchen und Hunde war jedoch die gleiche geblieben wie vorher. Dieselbe Beobachtung hat Voges (74)

gemacht. Er hatte die Virulenz des Hühnercholerabacillus so gesteigert, dass $^{1}/_{100000000}$ cc einer Auflösung einer Agarkultur in physiologischer Kochsalzlösung ein Meerschweinchen von 200-300 g innerhalb 12 Stunden töteten. Von dieser Kultur wurden Hühner est durch eine Dosis von $^{1}/_{100000}$ ccm getötet. Nach 20 Passagen — das gesamte Herzblut von einem Huhn wurde einem andern in den Brustmuskel eingespritzt — betrug die Virulenz für Hühner gleichfalls $^{1}/_{100000000}$ ccm. Die Virulenz für Meerschweinchen hatte ihre frühere Höhe unverändert beibehalten.

Gruber und Wiener (29) hatten die Beobachtung gemacht, dass aërobe Cholerakulturen, bei Brutwärme gehalten, mit zunehmendem Alter ihre Virulenz mit erstaunlicher Schnelligkeit einbüssen. Sie folgerten daraus, dass die Choleravibrionen nur im Zustande vollster Jugendkraft infektionstüchtig seien, während späterhin eine Verringerung der Ansteckungsfähigkeit ohne Verlust der saprophytischen Wachstumsenergie zustande kommt. Um die Richtigkeit dieser Anschauungen festzustellen, bestimmten Gottschlich und Weygang (25) zunächst die Menge der Bakterien einer bei 37° C. gehaltenen Agarkultur. Nach 20 Stunden hat die Kultur die höchste Keimzahl erreicht, nach zwei Tagen beträgt die Menge der lebensfähigen Keime nur noch 10%, nach drei Tagen nur noch 1% der höchsten Keimzahl. Die Menge der zur wirksamen Infektion notwendigen Cholerakeime ist eine ganz exorbitant hohe. In den meisten Fällen blieben Meerschweinchen am Leben, denen bis zu 200 Millionen auf künstlichem Nährboden noch entwickelungsfähige Keime intraperitoneal eingespritzt waren. Drei Meerschweinchen erhielten über 500 Millionen Keime und wurden nicht alteriert. Die gleiche Menge lebender Keime sind erforderlich ebenso von lebensfrischen wie auch von drei Tage lang bei 37° C. aufbewahrten Kulturen. Die auf solchen älteren Kulturen abgestorbenen Bakterien üben keine Giftwirkung aus. In dieser Thatsache besteht kein Widerspruch zu den Angaben Pfeiffers, der zu seinen Versuchen fast ausschliesslich abgetötete Bakterien verwendet. Pfeiffer vernichtet lebensfrische Kulturen in kürzester Zeit, während es sich in diesem Falle um langsam abgestorbene Bakterien handelt.

v. Dungern (16) stellte fest, dass eine alte, seit acht Jahren im Laboratorium fortgezüchtete Cholerarasse aus Kalkutta, welche ihre Virulenz vollständig verloren hatte, die gleiche Giftigkeit besass wie eine frische Rasse aus der letzten Epidemie in Ostpreussen, deren Virulenz etwa $^{1}/_{4}$ mg war.

Besonders viele Forscher haben sich mit der Frage der Steigerung der Produktion des Diphtheriegiftes beschäftigt, dessen Gewinnung für die Herstellung des Diphtherieheilserums von besonderer praktischer Bedeutung ist. Spronck (72) hat zuerst darauf aufmerksam gemacht, dass die Diphtheriebacillen in Bouillon, welche reichlich Dextrose enthält, ungiftige Kulturen bilden. In den ersten Tagen des Wachstums auf solchem Nährboden wird sehr viel Säure gebildet. Sobald der Säuregehalt eine gewisse Höhe erreicht hat, nimmt die

Giftmenge ab. Eine Bouillon mit relativ reichem Dextrosegehalte wird aus frischem Fleische gewonnen; Fleisch von länger geschlachteten Tieren enthält weniger Dextrose. Auf Bouillon aus älterem Fleische wachsen die Bakterien sehr üppig. Die Giftbildung ist auch kräftiger wie auf stark dextrosehaltiger Bouillon, hält sich aber auch noch in mässigen Grenzen. Ist das Fleisch jedoch schon so alt, dass es kaum noch Dextrose enthält und schon leichten Geruch hat, so eignet es sich ganz besonders als Nährboden für Diphtheriebacillen. Solche Diphtherie-Kulturen sind nur in den ersten Tagen leicht sauer, die Reaktion schlägt bald um und wird wieder alkalisch. So lange die Periode der Säuerung andauert, ist die Vermehrung der Bakterien nur gering, die Giftbildung unbedeutend, mit eintretender und zunehmender Alkalescenz steigert sich die Giftbildung rasch. Spronck empfiehlt deswegen altes Rindfleisch, welches schon die ersten Anfänge der Zersetzung zeigt, zu nehmen und zur grösseren Sicherung der Giftbildung eine kleine Quantität kohlensauren Kalk zuzusetzen, um die gebildete Säure abzustumpfen. (0,2 ccm einer 3—4 Wochen alten Kultur töten Meerschweinchen von 500 g Lebendgewicht in 48 Stunden.) Park und Williams (75) bestätigen den schädigenden Einfluss der Dextrose auf die Bildung der Diphtherietoxine und die übrigen Beobachtungen Sproncks. Sie empfehlen deswegen, der Kulturflüssigkeit von 2—4 % Peptongehalt einen Zusatz von 7 ccm Normalnatronlauge zu geben. Ganz im Gegensatze zu diesen Erfahrungen behauptet Nicolle (51), die ergiebigste Giftproduktion in solcher Bouillon, welche aus frisch geschlachtetem Fleisch hergestellt war, erhalten zu haben. 0,1 ccm einer derartigen 7 Tage alten Kultur töten Meerschweinchen in 48 Stunden. Solche Kulturen, welche nach Sproncks Angaben hergestellt waren, haben Nicolle weniger geleistet. Ob der Zuckergehalt resp. die aus demselben entstandene Säure der Bildung der Toxine günstig sei oder nicht, der Frage geht Nicolle nicht nach. Er begnügt sich, seine Beobachtungen den entgegengesetzten gegenüber festgelegt zu haben.

v. Dungern (17) hat die Beobachtung gemacht, dass in reiner Ascitesflüssigkeit und auch in solcher, welche mit Bouillon verdünnt ist, die Giftproduktion der Diphtheriebacillen sehr viel stärker ist als in reiner Bouillon. Das Verhältnis produzierter Giftmengen auf diesen drei Nährboden (Bouillon, Ascites, Ascites verdünnt mit Bouillon) ist wie 1 : 3 : 12.

Pawlowsky und Maksutow (54) geben ein Verfahren an, um Pferde in 40—50 Tagen soweit zu immunisieren, dass sie ein Antitoxin von gleicher Stärke liefern, wie bei gewöhnlicher Behandlung es Pferde in 4—6 Monaten thun. Sie gingen von der Beobachtung Rouxs und Bordets aus, dass das Antitoxin auch auf die Körperzellen immunisierend wirkt. Das zur Antitoxingewinnung bestimmte Pferd erhielt zuerst eine Einspritzung von Antitoxin, 2—3 Tage darauf das Gift, von nun an wurde dasselbe in rasch ansteigenden Dosen gegeben. Weiterhin wurde das Gift abwechselnd

subkutan und intravenös verabreicht. Trat nach einer Einspritzung allzu starke Reaktion ein, so wurde das Tier mit Antitoxin behandelt. Anscheinend ist nur ein Pferd nach diesem Verfahren behandelt worden.

Klein (36) steht im Gegensatze zu Behring und den meisten anderen Forschern, welche behaupten, dass die Bildung des Diphtherieantitoxines durch eine Reaktion des Körpers auf das eingespritzte Toxin veranlasst werde. Er züchtet die Diphtheriebacillen auf der Oberfläche von Gelatinekulturen bei 20,5—21,0 °C. Die Virulenz dieser Kulturen ist konstanter und verlässlicher als die der gewöhnlich gebrauchten Bouillonkulturen. Nach 6—8tägigem Wachstum wird die Kulturmasse in Wasser aufgeschwemmt. 1 ccm (1/10 der Kultur) dieser Aufschwemmung tötet ein kleines Meerschweinchen (200 g Lebendgewicht) nach subcutaner Einspritzung innerhalb 36—48 Stunden. Nach intraperitonealer Injektion erkranken nur die wenigsten Tiere. Diejenigen, die zu Grunde gehen, sterben nach 3–4 Tagen. Bei der Sektion werden massenhaft Diphtheriebacillen im Peritoneum gefunden. Bei den meisten Tieren gehen nach der intraperitonealen Impfung die Diphtheriebacillen in den nächsten 6–12 Stunden zu Grunde. Klein ist der Ansicht, dass während so kurzer Zeit von einer Toxinbildung in der Bauchhöhle nicht die Rede sein könne. Die überlebenden Tiere sind nunmehr nach 7—14 Tagen gegen höhere Giftdosen von Gelatinekulturen widerstandsfähiger geworden. Diese Tiere werden mit allmählich gesteigerten Giftdosen weiter behandelt. Nach keiner Injektion zeigen die Tiere irgend ein Symptom von Erkrankung; sie sind stets lebhaft, fressen gut, die Körpertemperatur ist nie erhöht, das Körpergewicht in steter Zunahme. Ungefähr 14 Tage nach der siebenten Injektion hat das Blut eines so behandelten Tieres einen starken Schutzwert erlangt. 0.25 ccm desselben in einer Mischung mit der subcutan sicher tödlichen Dosis der lebenden Gelatinekultur neutralisieren vollständig die Wirkung derselben. Der Richtigkeit der Anschauungen Kleins, dass bei dieser Art der Behandlung die Immunität der Tiere ohne Mitwirkung des Diphtherietoxines zustande kommt, müssen die Beobachtungen Briegers (15) und Kossels (38) entgegengehalten werden, welche aus den Körpern der Diphtheriebacillen nach vollständiger Abspülung des gelösten Diphtheriegiftes das spezifische Toxin noch extrahieren konnten. Bei den auf festem Nährboden gezüchteten Diphtheriebacillen fehlt das Medium, welches das Gift überhaupt abspülen und aufnehmen könnte; es bleibt deswegen im Körper der Bakterien selber und in dessen nächster Umgebung aufgestapelt.

Löffler und Abel (41) immunisierten Meerschweinchen innerhalb 48 Stunden gegen die hundertfach tödliche Dosis der Typhusbacillen, indem sie mit einer sehr viel geringeren Dosis als der absolut tödlichen die intraperitonealen Impfungen begannen und die erhöhten Dosen nach wenigen Stunden, sobald die Allgemeinerscheinungen geschwunden waren, folgen liessen.

Nach Marmier (45) wird das Toxin der Milzbrandbacillen am reichlichsten in Peptonbouillonkulturen, welche frei von Albumosen sind und bei niedriger Temperatur gebildet. Die gleichen Bakterienrassen, auf dem gleichen Nährboden, aber bei höherer Temperatur gezüchtet, geben reichlicheres Bakterienwachstum, aber weniger Gift. Dasselbe Gift wird auch aus Pilzrasen, welche auf festem Nährboden (Kartoffeln, erstarrtes Blutserum) gewachsen und vorsichtig abgetragen sind, gewonnen. Durch Ammoniumsulfat wird das Gift aus der Kultur ausgefällt. Die ausgefällte Substanz wird in Wasser aufgenommen, unter Schwefelsäure im luftleeren Raume eingeengt, mit Alkohol wieder gefällt oder nach der Fällung mit Ammoniumsulfat wird dieselbe mit Glycerin ausgewaschen, die Glycerinlösung mit Alkohol ausgefällt. Der Niederschlag wird mit Alkohol gewaschen, mit Äther im luftleeren Raum getrocknet. Es bleibt nach dieser Behandlung ein giftiger Körper übrig, der sich genau so wie die lebenden Milzbrandbacillen gegenüber verschiedenen Tierspecies verhält. Jedoch wirkt dieses Gift auch bei verschiedenen Tieren derselben Species, abgesehen von dem grösseren oder kleineren Gewichte derselben, also individuell, verschieden. Schon die Dosis von 3 mgr auf 1000 g Kaninchen kann in einzelnen Fällen den Tod herbeiführen, während dasselbe Gift in anderen Fällen im Verhältnisse von 8 mg unwirksam ist. Das Gift in Substanz in den Körper eingeführt, wirkt weniger energisch als wie im Wasser gelöst. Es wird also von den Körpersäften nicht so gut aufgelöst wie vom Wasser. Durch Erwärmen auf 110°C. wird die Giftigkeit wohl alteriert, aber nicht gänzlich zerstört. Die Behandlung mit chlorsauren Alkalien, sowie die Besonnung bei gleichzeitiger Einwirkung der Luft vernichtet das Gift vollständig. Der giftige Körper ist weder ein Eiweisskörper, noch gehört er zu den Enzymen. Kaninchen, die die Vergiftung überstanden haben, sind damit gegen grössere Dosen Gift widerstandsfähig geworden. Durch fortgesetzte Behandlung mit dem Gifte wird die Giftfestigkeit hochgradig gesteigert. Vertragen Kaninchen die Dosis von 30 mg Gift, so können sie damit auch die Immunität gegen lebende Milzbrandbacillen erworben haben. Mit diesem Gifte gelang es wohl Kaninchen zu immunisieren, nicht aber Mäuse und Meerschweinchen. Andere Tierspecies wurden nicht versucht.

Wesbrook (78) kultivierte Cholerabacillen auf verschiedenen Nährböden (Alkalialbuminat, Eiern, Peritonealexsudat, Ouchinskyschem Nährboden) und bemühte sich, aus denselben das spezifische Choleratoxin rein darzustellen. Je nach der Zusammensetzung des Nährbodens, auf dem die in Behandlung genommene Kultur gewachsen war, war der daraus gewonnene giftige Körper auch von verschiedener Zusammensetzung. Aus Alkalialbuminat wurde dargestellt eine Deuteroalbumose, eine Protoalbumose und wahrscheinlich Alkalialbuminat; aus Eiern verschiedenartige, nicht näher definierbare Eiweisskörper; aus Peritonealflüssigkeit eine eiweissartige Substanz, die Xanthoproteïnaktion gab, aber weder Deutero- noch Protoalbumose war; aus dem Ouchinskyschen

Nährboden ein Körper, der die Xanthoproteïnreaktion, nicht aber die Biuretreaktion gab. Alle diese Substanzen wirkten giftig und liessen Immunität erzielen. Da es nun unmöglich ist, dass das Choleragift je nach dem Nährboden, auf dem es gebildet wurde, von so verschiedenartiger Zusammensetzung sei, sondern wir im Gegenteil annehmen müssen, dass es stets und unter allen Umständen ein und derselbe Körper ist, so müssen wir aus diesen Resultaten schliessen, dass aus den verschiedenartigen Nährböden das spezifische Choleragift durch verschiedenartige Substanzen mit ausgefällt wird. Wesbrook ist es also nicht gelungen, das reine Choleragift darzustellen.

Zweifelsohne hat Brieger sich am meisten bemüht, die spezifischen Bakteriengifte als chemisch reine Körper darzustellen. Seine Arbeiten geben am deutlichsten wieder, wie die Anschauungen über die Natur dieser Gifte im Laufe der Jahre gewechselt haben. Im Gegensatze zu anderen Autoren ist es Brieger und Boer (15) nicht gelungen, den Tetanusbacillus auf eiweissfreien Nährböden, auch nicht dem Ouchinsky schen zu kultivieren. Der Tetanusbacillus bedarf zum Wachstum der Eiweisskörper oder wenigstens hochkomplizierter Abkömmlinge derselben. Zur Ausfällung des Tetanustoxins aus der Kulturflüssigkeit hat sich am besten die alte Methode vermittelst Ammoniumsulfates bewährt. Der Niederschlag wird wieder gelöst, die Lösung darauf mit dünner Sublimatlösung (0,1 : 200 ccm) behandelt. Der so entstandene Niederschlag wird weiter mit Ammoniumbikarbonat, Ammoniumphosphat, Ammoniumsulfat behandelt. Ist so das leicht lösliche Tetannstoxin nach Möglichkeit gereinigt, so versagen nunmehr alle weiteren Methoden, dasselbe zu isolieren. Denn es wird vom Filtrierpapier absorbiert; nur ein wenig Satz und Gelbfärbung des Papieres erinnern an die Gegenwart desselben. Glücklicher waren Brieger und Boer mit der Reindarstellung des Diphtheriegiftes. Die Diphtheriebacillen werden am besten auf eiweissfreiem, dialysiertem Menschenurine kultiviert. Auch die üblichen Kulturflüssigkeiten (Peptonbouillon, flüssiges Serum) können verwandt werden. Jedoch ist die vollständige Eliminierung der Eiweisskörper aus denselben sehr schwierig. Aus solchen Kulturflüssigkeiten wird durch Behandeln mit 1 % Chlorzinklösung das Toxin am Zink gepaart ausgefällt. Die Trennung des Toxins vom Zink, ohne dass es in quantitativer und qualitativer Beziehung Einbusse erleidet, ist sehr schwierig. Die Behandlung mit Säuren, Schwefelwasserstoff etc. zerstört das Toxin; schwach alkalische Lösungen dagegen beeinflussen dasselbe durchaus nicht. Durch die kombinierte Behandlung mit Ammoniaksalzen (Ammoniumbikarbonat, -phosphat und -sulfat) und Natriumsulfat wurde ein Toxin dargestellt, das wegen Mangels jeder Pepton- und Eiweissreaktion den Eiweisskörpern im landläufigen Sinne nicht eingereiht werden kann. Dieses spezifische Diphtherietoxin ist optisch inaktiv und verhält sich gegenüber den gebräuchlichen Reaktionen der organischen Chemie völlig passiv. Das Toxin ist widerstandsfähig gegenüber reduzierenden Substanzen,

wird aber durch oxydierende leicht zersetzt. Ebenso vernichten es leichte Säuren, während schwache Alkalien es erhalten. Brieger schliesst daraus, dass das spezifische Toxin ein Körper von in der Chemie noch unbekannter Atomgruppierung sei. Meerschweinchen, die nach Injektion mit dem so gewonnenen Gifte verstorben sind, zeigten den typischen Befund der Diphtherievergiftung. Auch gelang es mit diesem Gifte, eine Ziege und einen Hammel in typischer Weise zu immunisieren. Aus den Bakterienleibern wurde durch Schütteln mit Ammoniumchlorid dasselbe spezifische Gift extrahiert. Nachdem die Körper der Diphtheriebacillen vollständig vom Gifte befreit waren, konnte durch die gleiche Art der Behandlung ein weiterer Körper isoliert werden, der weder Pepton noch Eiweissreaktion gab. Derselbe ist vollständig ungiftig. Brieger und Fraenkel hatten früher die Vermutung ausgesprochen, dass das immunisierende Prinzip in den Kulturen ein anderes sei, als das vergiftende[1]). Versuche, mit dieser Substanz zu immunisieren, misslangen vollständig. Die nach vollständiger Extraktion des spezifischen Toxines noch übrig gebliebenen Bakterienkörper sind aber noch immer mit einer für das Leben der Warmblüter höchst verderblichen Gabe ausgestattet. Im gepulverten Zustande in Wasser suspendiert unter die Haut von Meerschweinchen injiziert, töten sie Meerschweinchen (500 g schwer) in der Dosis von 0,01 g unter Nekrotisierung und Eiterung an der Injektionsstelle innerhalb 48 Stunden. Auch Kossel (38) hat aus den Diphtheriebacillen ein Gift extrahiert, welches keine Reaktion mit Millons Reagens und nur eine schwache Andeutung der Biuretreaktion gab; in der Dosis von 0,4 ccm tötet dasselbe Meerschweinchen in weniger als 48 Stunden unter den typischen Erscheinungen der Diphtherie. Zu dem Zwecke wurden die Diphtheriebacillen in dünnster Schicht in Bouillon kultiviert, mit Chloroform getötet und dann mit schwach alkalischen Flüssigkeiten extrahiert.

Eine neue Methode der Darstellung von spezifischen Heilstoffen, Antitoxinen, verdanken wir dem Vorgehen von Klemperer (34), Krüger (39) und Smirnow (69), dessen inhaltsreiche Untersuchung das Wesen dieser Umbildung am ausführlichsten erläutert. Bei der Wahl des elektrischen Stromes zur direkten Umwandlung der Toxine in Antitoxine wurde Smirnow von dem Gedankengange geleitet, dass alle Lebensprozesse, also auch die, welche zur Bildung von Antitoxinen führen, Reduktions- oder Oxydationsvorgänge seien. In der elektrischen Behandlung glaubte er die beste Nachahmung der Lebensprozesse zu haben. Im normalen Serum gezüchtet, bilden Diphtheriebacillen innerhalb von zwei Wochen ein Gift, von dem 0,5 ccm genügen, um ein mittelgrosses Kaninchen in 25—30 Stunden zu töten. Durch den elek-

---

[1]) Diese Anschauung hat durch die Angabe Fraenkels und Sobernheims, dass auf 60° erwärmte Cholerakulturen, deren pathogene Wirkung dadurch vollständig zerstört ist, noch immunisieren können, eine neue Bestätigung erfahren.

trischen Strom in der Stärke von 80—100 Milliampères wird das Toxin in den keimfrei filtrierten Serum- und Bouillonkulturen in das spezifische Antitoxin umgewandelt. Kaninchen, welche mit dem obigen Gifte in entsprechender Dose infiziert sind, werden durch eine darauffolgende Darreichung (zwei bis drei Stunden p. i.) von 10—15 ccm des elektrischen Antitoxins sicher am Leben erhalten. Die Kaninchen sind für Diphtherie wenig empfänglich, deswegen auch relativ leicht vor der tödlichen Infektion zu schützen. Bei den viel empfindlicheren Meerschweinchen versagte das elektrische Antitoxin zuerst vollständig. Erst als auch die sonstigen Veränderungen, welche der elektrische Strom in den Kulturflüssigkeiten erzeugt, genauer erkannt wurden, gelang es, die Bedingungen aufzufinden, bei deren Beobachtung ein für Meerschweinchen wirksames Antitoxin gebildet wird. Die elektrolytische Behandlung von 200 ccm bakterienfreier Giftflüssigkeit während 16—18 Stunden mit einer Stromstärke von 80 Milliampères bringt eine Aciditat von 1,6—1,8 hervor; d. h. 1,6—1,8 ccm Normalnatronlauge sind zur Neutralisierung dieser Acidität erforderlich. Dieses Antitoxin ist gerade für Kaninchen besonders wirksam. Ein Antitoxin von geringerem Aciditätsgrade (0,9—1,2) verbesserte die Resultate bei Meerschweinchen; der Krankheitsverlauf wurde dadurch wesentlich verlängert, eine vollständige Heilung jedoch nicht erreicht. Durch die Untersuchungen Buchners über die Bedeutung der Neutralsalze für die Erhaltung der Alexine[1]) wurde Smirnow darauf hingewiesen, die Salze, welche durch den elektrischen Strom zerstört sind, zu restituieren. Ein halber Kubikcentimeter eines derartigen Antitoxines von einer Acidität bis zu 1,2 16—18 Stunden nach der Infektion subcutan eingespritzt, genügte bisweilen, um Meerschweinchen von mittlerer Grösse gegen eine Giftdose, welche diese Tiere im Zeitraume von 30—35 Stunden tötet, zu schützen. Die richtige Dosierung dieses Antitoxines ist sehr schwierig, denn nach Smirnows Ansicht ist das elektrisch gewonnene Antitoxin nichts anderes als ein durch die Elektrolyse abgeschwächtes Toxin. Deswegen ist jeder Überschuss über die zur Neutralisierung des Toxins notwendige Menge schädlich. Dieses ist ein grosser und schwerwiegender Nachteil des Smirnowschen Antitoxins gegenüber dem Behringschen Heilserum. Denn dieses ist, abgesehen von unbedeutender Nebenwirkung, absolut unschädlich und kann in jeder Dosis eingespritzt werden. Auch ist der Aciditätsgrad des für die Behandlung jedes Tieres wirksamen Antitoxins ein anderer. Das durch Oxydation entstandene Antitoxin ist wirksamer wie das durch Reduktion gebildete. Wenn das erstere bei einer Acidität von 0,9—1,3 am wirksamsten ist, muss das letztere eine solche von 1,5—1,7 Grad besitzen. D'Arsonval und Charrin (1) haben Kulturen des Pyocyaneus- und Diphtheriebacillus mit hochgespannten Wechselströmen, welche eine elektrolytische Zersetzung der Kulturflüssigkeit hervorrufen, behandelt. Sie sahen

[1]) Konf. Abteilung 1. 1896. S. 377.

unter der Einwirkung des elektrischen Stromes die Virulenz der Toxine ab- und die Kulturflüssigkeit immunisierende Eigenschaften annehmen. Bonome und Vial (12) haben gleichfalls den Einfluss hochgespannter Wechselströme auf Streptokokkus-Kulturflüssigkeiten studiert. Unter deren Einfluss werden die Toxine in Antitoxine umgewandelt, die Bakterien jedoch nicht im geringsten geändert. In den elektrisch behandelten Kulturen bleibt der Streptokokkus zwei Wochen lang lebend. Auf neuen Nährboden übertragen pflanzt er sich mit gleicher Schnelligkeit fort und behält seine Virulenz unverändert bei. Das elektrische Toxin besitzt in vitro bakterieide und antitoxische Eigenschaften gegenüber dem Streptokokkus. Im infizierten Kaninchenkörper dagegen ruft es nur eine Temperaturherabsetzung hervor. Die Tiere gehen an progressivem Marasmus zu Grunde. Bonome und Vial nehmen deswegen an, dass die Wirkung des Antitoxins im Kaninchenkörper nur in der Anregung zur Bildung solcher Substanzen besteht, die imstande sind, den Streptokokkus zu vernichten. Meade Bolton und Herbert D. Pease (47) konstatierten den gleichen Effekt der elektrischen Behandlung, nur mit dem Unterschiede, dass bloss die oxydierte Flüssigkeit Antitoxin bildet, die reduzierte dagegen keines.

Marmier (46) wiederholte diese Versuche, kommt aber zu ganz anderen Anschauungen. Bei dem Verfahren, welches Smirnow anwandte, wird durch die elektrolytische Wirkung des Stromes das stets in der Nährflüssigkeit enthaltene Kochsalz zerlegt, es entsteht dabei ein deutlicher Geruch nach Chlor. Unterchlorigsaure Salze zerstören die Toxine. Es ist also durch die rein chemische Wirkung dieser Salze erklärlich, warum die elektrischen Kulturflüssigkeiten nicht mehr giftig wirken. Diese chlorigsauren Salze sollen aber nach bisher noch nicht veröffentlichten Untersuchungen Martins heilende Wirkung bei der Diphtherie ausüben. Marmier fand, dass bei dem von d'Arsonval und Charrin angewandten Verfahren das Diphtherietoxin innerhalb von 12 Minuten auf 81 °C. erwärmt wurde. Hierauf noch eine Prüfung dieser Flüssigkeit bei Tieren vorzunehmen, hält Marmier für überflüssig. Schlangen-, Diphtherie- und Tetanusgift, welche mit dem elektrischen Strome unter Vermeidung von elektrolytischer Zersetzung und allzu starker Erwärmung behandelt wurden, behielten ihre giftigen Eigenschaften vollständig bei.

In unserem vorigen Berichte (1896, Abt. I, S. 366) mussten wir darauf hinweisen, dass die bisherigen Arbeiten über Immunisierung gegen Cholera diese Frage durchaus nicht geklärt hatten. Die Ansichten der verschiedenen Forscher standen sich schroff gegenüber; auch in keinem einzigen Punkte war eine Übereinstimmung erzielt. Aber nicht allein die Hypothesen über die Cholera-Krankheit und -Immunität lauteten grundverschieden; sogar über die einfachsten Untersuchungsergebnisse war zu der Zeit keine Einigung erzielt. Es sei hier nur an die Fragen erinnert: welche Veränderungen

bringt das Wachstum der Cholerabacillen im Ei zustande? vernichten die Cholerabacillen nach intraperitonealer Impfung durch Infektion oder Intoxikation das Leben der Tiere? In diesen beiden Punkten hat die weitere Forschung die Angaben und Anschauungen Pfeiffers vollauf bestätigt. Die Veränderungen, welche Scholl an den Eikulturen geschildert hat, werden nicht durch die Cholerabacillen, sondern durch anaërobe Bakterien, die in den Eiern sehr häufig vorkommen, bewirkt. Das Gift, welches Scholl hauptsächlich durch Alkoholbehandlung aus diesen Eikulturen gewann, hat durchaus keinen spezifischen Charakter. Aus frischen nicht geimpften Eiern hat Gruber durch Alkoholfällung eine Substanz von gleicher Giftigkeit gewonnen. Der Schwefelwasserstoff, der in den Eikulturen Scholls eine grosse Rolle gespielt hat, ist das Produkt anaërober, nicht der Cholerabakterien. Auch dieser hat bei der giftigen Wirkung der Cholerakulturen Scholls mitgewirkt. Bei richtig gewählter Giftmenge geht das infizierte Tier an einer Vergiftung zu Grunde, nachdem die sämtlichen eingespritzten Cholerabakterien vernichtet sind. Nur wenn allzu zahlreiche Bakterien gegeben werden, kommt es zu einer Vermehrung derselben im Körper. Das im Körper der eingespritzten Bakterien aufgespeicherte Giftquantum genügt schon, um das Tier zu töten. Die Bakterien vermehren sich nur in einem solchen Organismus, der über keine Widerstandskräfte mehr verfügt. Also auch das gesunde Tier, das weder eine spezifische noch eine sonstige Vorbehandlung erfahren hat, besitzt baktericide Eigenschaften[1]).

Haben also die Anschauungen Pfeiffers durch die weiteren Forschungen Bestätigung gefunden, so sind viele doch noch Gegenstand des Streites geblieben. Klein (31) infizierte Meerschweinchen intraperitoneal mit verschiedenen Bakterienarten: Cholerabacillen, Vibrio Finkler, Vibrio Denecke, Bacillus typhi, Bacillus coli communis, Prodigiosus. Alle diese so verschiedenartigen Bakterien erzeugen das gleiche Krankheitsbild. Ist die injizierte Bakterienmenge eine grosse, so gehen die Tiere sehr rasch zu Grunde. Kurz nach der Injektion nimmt die Körperwärme des Tieres ab und sinkt fortdauernd bis zum Tode. Ist die Dosis etwas geringer, aber noch genügend, um den Tod herbeizuführen, so steigt die Temperatur für kurze Zeit etwas an, um darauf bis zum Absterben fortdauernd zu sinken. Der Tod erfolgt in diesem Falle meist in 18—20 Stunden. Bei noch geringerer Impfmenge erkranken die Tiere bloss für eine kurze Zeit. Der Temperaturanstieg direkt nach der Impfung ist höher, der darauffolgende Temperaturabfall niedriger. Nach 2—3 Tagen sind die Tiere wieder ganz hergestellt. Diese Tiere, die eine intra-

[1]) Wir dürfen dieselben auch bei Meerschweinchen keineswegs gering anschlagen. (Konf. Gottschlich und Weygang S. 95.) Bei anderen Tieren (Ziege, Pferd), beim Menschen sind sie noch bedeutend stärker.

peritoneale Impfung mit einer dieser[1]) Bakterienarten überstanden haben, sollten nach Kleins Angaben gegen dieses verimpfte Bakterium, und auch gegen die anderen, die nicht eingespritzt waren, immun geworden sein. Auf Grund dieser Versuche bestritt Klein den spezifischen Charakter der durch intraperitoneale Impfung der Cholerabakterien hervorgerufenen Erkrankung und die daraus entstandene Immunität. Sobernheim (71) wiederholte die Kleinschen Experimente und glaubte sie im vollen Umfange bestätigen zu können. Fraenkel (20) sprach darauf der Laboratoriumscholera der Meerschweinchen jeden spezifischen Charakter ab und erklärte sie als eine Proteïn-Immunität. Dass nicht allein Bakterien, sondern auch andere Substanzen, wie Hefen und Enzyme, nach intraperitonealer Einverleibung eine ähnliche Krankheit, wie die Cholera, hervorrufen können, hat Hueppe schon im Jahre 1887 mitgeteilt. Diese Angabe war aber in der Zwischenzeit in Vergessenheit geraten. Diese Befunde von Hueppe, Klein, Fraenkel und Sobernheim waren wohl dazu angethan, die bisherigen Ergebnisse der Forschungen von Pfeiffer in Frage zu stellen.

Wohl in Veranlassung der Arbeit Kleins, wenngleich derselben an keiner Stelle Erwähnung gethan wird, untersuchte Isaëff (30) die Vorgänge, die sich im Peritoneum von Meerschweinchen nach Injektion verschiedener Flüssigkeiten abspielen. Er spritzte den Tieren normales Blutserum, Bouillon, physiologische Kochsalzlösung, Tuberkulin, Nukleïnlösung (A. Kossel) ein. Die Untersuchung der nach diesen Injektionen stattfindenden Reaktionen geschah in der Weise, dass mit einem dünnen Glasröhrchen, dessen eines Ende zur Kapillare ausgezogen war, die Bauchdecken durchstossen und einige Tropfen Peritonealflüssigkeit entnommen wurden. Die Peritonealflüssigkeit gesunder Meerschweinchen ist durch eine geringe Menge von Leukocyten gewöhnlich etwas getrübt. Gleich nach der Injektion einer der oben aufgezählten Flüssigkeiten wird das Exsudat klarer und durchsichtiger. Die Zahl der Leukocyten nimmt merklich ab. In den nächsen Stunden werden diese Erscheinungen stärker. 3—4 Stunden nach der Injektion ist das Exsudat sehr arm an Leukocyten — Periode der negativen Chemotaxis. Hierauf nimmt die Zahl der Leukocyten wieder zu, bald ist sie zur Norm zurückgekehrt, nach 8—10 Stunden ist sie deutlich vermehrt — Periode der positiven Chemotaxis, um nach 24 Stunden ihren Höhepunkt erreicht zu haben. Der Ablauf dieser Erscheinungen ist abhängig einerseits von der Art, andererseits von der Menge der injizierten Flüssigkeit. Am stärksten sind sie bei der 2% Nukleïn-, am schwächsten bei der physiologischen Kochsalzlösung. Bei stärkerer Dosis ist das Stadium der negativen Chemotaxis länger ausgedehnt, bei geringerer

[1]) Klein wies später nach, dass andere pathogene Bakterien, Milzbrand-, Diphtherie-, Hühnercholerabacillen bei intraperitonealer Impfung keinen Schutz erzeugen. (Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd 15. S. 598.

verläuft der ganze Vorgang der negativen und positiven Chemotaxis viel rascher; die Schwankung im Leukocytengehalte ist viel weniger ausgesprochen. Auch nach subcutaner Injektion dieser Flüssigkeiten wurden die gleichen Vorgänge an den Leukocyten des Blutes und des peritonealen Exsudates beobachtet. Jedoch ist eine grössere Menge injizierter Flüssigkeit, etwa die 10—15fache Dosis erforderlich, um die gleiche Reaktionsstärke zu erzielen; umgekehrt verhält es sich bei intravenöser Einspritzung. Die intraperitonealen, subcutanen und intravenösen Einspritzungen erhöhen die natürliche Widerstandskraft dieser Tiere gegen die intraperitoneale Infektion- mit Cholera- und anderen Bakterien. Diese Widerstandskraft ist jedoch zeitlich sehr begrenzt, ist meist nach fünf Tagen schon geschwunden und darf schon aus diesem Grunde nicht der Immunität, welche nach Einverleibung von Cholerabakterien resp. deren Toxinen eintritt, gleichgestellt werden. Die durch die Cholerabehandlung erworbene Immunität macht sich in einer wesentlichen Veränderung des Blutes resp. des Blutserums kenntlich, die bei den Tieren, deren Widerstandskraft nur erhöht ist, vollständig fehlt. Das Blut der mit Cholerabacillen behandelten und dadurch gegen Cholera immun gewordenen Tiere besitzt ganz spezifische immunisierende Eigenschaften.

Diese immunisierende Eigenschaft des Blutserums ist keineswegs eine antitoxische wie die der gegen Tetanus oder Diphtherie immunisierten Tiere. Die gegen die Cholera immunisierten Tiere erlangen trotz ihrer grossen Widerstandskraft gegen die Verimpfung der lebenden Bakterien durchaus keine Giftfestigkeit. Die maximale Choleratoxindosis, welche die höchstimmunisierten Meerschweinchen überleben können, ist nicht höher als die, welche Kontrolltiere vertragen können. Diese immunisierende Eigenschaft von ausgesprochen baktericidem Charakter wird bei den Tieren, welche die erste vaccinierende Dosis überstanden haben, direkt nach deren Impfung vollständig vermisst. Erst nach sieben Tagen macht sich eine sehr schwache, kaum bemerkbare Andeutung derselben kenntlich. Etwa 14 Tage nach derselben ist sie sehr deutlich, nach 28 Tagen aber ist die immunisierende Wirkung schon sehr abgeschwächt. Lazarus war der erste, welcher im Blute von Cholera-Rekonvalescenten immunisierende Eigenschaften nachgewiesen hatte, Klemperer, Stern hatten seine Angaben bestätigt. Isaëff prüfte gleichfalls das Blut mehrerer Personen nach überstandener Krankheit auf immunisierende Eigenschaften. Bei der Beurteilung der Höhe des Immunisierungswertes solchen Blutserums muss berücksichtigt werden, dass auch das Blutserum ganz gesunder Personen[1]) stark immunisierende Eigenschaften

[1]) **Metschnikoff und Klemperer haben dies zuerst erkannt. Das Blutserum der Pferde hat noch einen bedeutend höheren Schutzwert. 0,1 ccm desselben schützen gegen die intraperitoneale Einspritzung von $^3/_4$ Öse einer Cholerakultur. Durch einstündiges Erwärmen auf 60° C wird dieser hohe Schutzwert auf etwa $^1/_{10}$ reduziert; das Serum künstlich immunisierter Tiere wird durch solche Erwärmung nicht geschädigt. Damit soll nach Pfeiffer be-**

besitzt, wenn es in der Menge von 0,1—0,5 ccm Meerschweinchen intraperitoneal eingespritzt wird. Diese Schutzkraft äussert sich aber nur in begrenztem Umfange, wenn die Dosis der eingespritzten Cholerabakterien die tödliche Maximaldosis nicht mehr als 12—15 mal übertrifft. Das Blut von Cholerarekonvalescenten hat nach Isaeffs Befunden in den ersten Wochen keinen oder nur sehr unbedeutenden Immunisierungswert; nach etwa sechs Wochen ist er am kräftigsten, drei Monate nach der Erkrankung ist die immunisierende Eigenschaft des Blutes wieder geschwunden. In gemeinsamer Untersuchung mit Issaeff wiederholte Pfeiffer (58) die Kleinschen Versuche. Es stellte sich dabei heraus, dass ein wechselseitiges Eintreten der verschiedenen von Klein genannten Bakterienarten bei der Erzeugung der Cholera-Immunität durchaus nicht stattfindet. Nur in den ersten zwei Tagen nach der stattgehabten nicht tödlichen Einspritzung überstehen die Meerschweinchen auch die intraperitoneale Infektion mit andersartigen Bakterien. Nach zehn Tagen ist dieser Schutz schon sehr gemindert, nach 15[1]) Tagen ist er vollständig geschwunden. Dagegen sind auch zu dieser Zeit und noch lange darüber hinaus die Tiere gegen die Infektion mit den Bakterien, welche zur ersten Vaccination gedient hatten, geschützt. Pfeiffer (57, 59, 60) bezeichnet den Schutz, welchen die verschiedensten Substanzen den Tieren gegen alle möglichen peritonealen Reizungen für eine kurze Zeit verleihen, als Resistenz und will ihn scharf von der Immunität, welche stets einen spezifischen Charakter hat, getrennt wissen. In allen Fällen, wo das geimpfte Tier die spezifische Immunität erworben hat, lässt sich durch die von Isaeff angegebene Methode der Kapillarröhrchen-Untersuchung nachweisen, dass die intraperitoneal eingebrachten Bakterien sehr rasch zu Grunde gehen. Diese spezifische Eigenschaft beruht im Blute resp. dem Blutserum und kann mit demselben von einem Tiere auf ein anderes übertragen werden.

Eine Erklärung dieses Phänomens der intraperitonealen Auflösung der Cholerabacillen vermittelst des Blutserums choleraimmuner Tiere konnte in einer starken baktericiden Kraft desselben gesucht werden. Dieser Möglichkeit stehen jedoch frühere Beobachtungen Pfeiffers und Wassermanns (61) entgegen. Die baktericide Kraft des Serums ist zwar in gewissem Umfange vorhanden, sie ist aber nur unbedeutend und versagt sofort, sowie etwa grössere Mengen von Cholerakulturen zugesetzt werden. Eine andere Erklärung bot Metschnikoffs Phagocyten-Lehre — Isaeff hatte in seiner ersten Publikation diese Erklärung angenommen —, wonach das immunisierende Serum als ein spezifischer Reiz auf die Leukocyten wirkt, die dadurch veranlasst werden, die injicierten Bakterien aufzunehmen und zu verdauen.

wiesen sein, dass der Schutzstoff im künstlich immunisierten Blute ein anderer ist, als der in gewissen natürlichen Blutarten. Das normale Ziegenserum besitzt gleichfalls hohen Schutzwert.

1) Klein und Gruber wollen eine längere Resistenz beobachtet haben. Wahrscheinlich haben sie mit schwach virulenten Cholerakulturen gearbeitet.

Eine genaue Verfolgung der Vorgänge, welche in der Bauchhöhle hochgradig immunisierter Tiere nach der Einverleibung einer Cholerakultur stattfindet, gab über die Zulässigkeit dieser Hypothese klaren Aufschluss.

Der erste Effekt, welcher sehr rasch nach der Injektion eintritt, besteht in der Immobilisierung der anfangs im Peritoneum lebhaft schwärmenden Vibrionen. Diese beginnen aufzuquellen, werden oval und wandeln sich in ziemlich stark lichtbrechende, kugelige Gebilde um (Granula). Gelegentlich kann man an diesen eben entstandenen Kügelchen noch eine Eigenbewegung bemerken. Das beweist, dass nicht notwendigerweise dem Einschmelzen der Cholerabakterien deren Abtötung vorangehen muss, sondern dass auch lebende Vibrionen dieser eigenartigen Auflösung anheimfallen. Die Granula werden beim weiteren Fortschreiten des Prozesses blasser und blasser, verlieren ihre scharfe Kontur, ihre Färbbarkeit mit Anilinfarben und verschwinden schliesslich in der Exsudatflüssigkeit ohne Rest. Nimmt man nicht zu kleine Dosen eines hoch wirksamen Serums, beispielsweise 0,02 ccm eines Serums vom Titre 0,001 mg, so spielt sich die ganze Reihe der Vorgänge innerhalb 15 bis 20 Minuten ab. Bei geringerer Dosis zieht sich der Prozess mehr in die Länge. Vermindert man das Serumquantum noch weiter, so reicht schliesslich die Menge der Antikörper nicht mehr aus, um die volle Dosis der Choleravibrionen zur Auflösung zu bringen. Auch in diesen Fällen ist innerhalb der ersten 20—30 Minuten eine starke Kügelchenbildung vorhanden, daneben aber sieht man mehr oder weniger zahlreiche lebhaft bewegliche Vibrionen, die völlig intakt erscheinen. Nachdem die ersten Antikörper verbraucht sind, verschwinden die Granula, während die Zahl der schwärmenden Kommabacillen stetig zunimmt, vorausgesetzt, dass die benutzten Kulturen die erforderliche Virulenz besitzen. Nach 1—2 Stunden ist von der anfänglich so deutlich ausgesprochenen baktericiden Wirkung nichts mehr zu spüren. Die Versuchstiere verhalten sich ganz wie normale Tiere, d. h. sie erleiden weiterhin die Infektion durch die Cholerabacillen. So verläuft der Vorgang in der Bauchhöhle choleraimmuner Meerschweinchen und hält Pfeiffer jede phagocytäre Thätigkeit bei demselben vollständig ausgeschlossen.

Genau der gleiche Vorgang, wie er in der Bauchhöhle immunisierter Meerschweinchen statt hat, kann auch bei ganz gesunden Meerschweinchen hervorgerufen werden, wenn denselben die Cholerabacillen mit einer starken (50—100 fachen) Verdünnung eines hochwertigen Choleraserums eingespritzt werden. In der gleichen Flüssigkeit aber ausserhalb des tierischen Organismus im Brutschrank vermehren sich die Cholerabacillen in rapidester Weise. Die in dem Serum choleraimmuner Tiere fehlenden direkten baktericiden Eigenschaften werden erst im Organismus des Tieres ausgelöst. Wird das Serum eines choleraimmunen Tieres, in dem Cholerabacillen im Brutschrank herangezüchtet worden sind, das also aller baktericiden und entwickelungshemmenden Substanzen sicher ermangelt, nochmals mit einer Öse einer virulenten Cholera-

kultur infiziert und dann diese Aufschwemmung einem Meerschweinchen intraperitoneal injiziert, so tritt auch in diesem Falle die vollständige typische Vibrionenauflösung ein. Es handelt sich also bei der Vibrionenauflösung um einen vitalen Vorgang. Derselbe kommt jedem Tiere zu: er findet sich bei dem aktiv immunisierten Tiere: durch die Einimpfung des Choleraserums wird er auch bei dem normalen, nicht behandelten Tiere hervorgerufen. Der Eintritt dieser Reaktion ist jedoch an den normalen gesunden Zustand des Tieres gebunden. Hat schon eine Vergiftung des Tieres durch Choleragift stattgefunden, so tritt die Auslösung der baktericiden Wirkung der Zellen durch das Serum nicht mehr ein. Die durch das Choleragift[1]) geschädigten Zellen werden unfähig, die spezifisch baktericiden Körper zu bilden. Aus diesem Verhalten glaubt Pfeiffer es erklären zu können, warum ihm mehrfach aktiv hochimmunisierte Meerschweinchen nach der Injektion mässiger Virusmengen gestorben sind. Das Blut dieser Tiere zeigte bei Übertragung auf gesunde, nicht vorbehandelte Meerschweinchen die stärksten vibrionenauflösenden Eigenschaften. Diese Tiere besassen auch nach dem Tode noch einen beträchtlichen Überschuss von Antikörpern im Blute, sie gingen aber zu Grunde, weil die zelligen Elemente des Peritoneums dieser Tiere durch Vergiftung oder Ermüdung die Fähigkeit eingebüsst hatten, unter dem Einflusse der Antikörper die auflösenden Substanzen zu bilden. Die gleiche Beobachtung hat auch Behring bei gegen Tetanus oder Diphtherie hochgradig immunisierten Pferden gemacht.

Diese intraperitoneale Abtötung der Bakterien findet auch dann statt, wenn gleichzeitig und mit einander verschiedene Arten von Bakterien eingespritzt werden, und zwar geht stets die Art von Bakterien zu Grunde, zu der das entsprechende Serum gegeben wird. Der Ausfall dieser Vorgänge lässt nur die Deutung zu, dass der immunisierte Tierkörper resp. das Serum eines immunisierten Tieres die Fähigkeit erworben hat, im Bedarfsfalle spezifisch baktericide Substanzen zu bilden, welche sich nur gegen die Bakterienart wirksam erweisen, die zur Immunisierung gedient haben.

Dieses Phänomen der Bakterienauflösung findet sich ebenso wie bei den Cholerabakterien und allen anderen Vibrionen[2]), auch bei anderen Bakterien

1) Ähnliche Erfahrungen haben Roux und Vaillard gemacht. Meerschweinchen, welche vorher mit Massauah-Kultur oder nachher mit Prodigiosus-Kultur behandelt waren, erkrankten an Tetanus nach der Injektion eines Gemisches von Tetanusgift und Tetanusserum, welches Nichtbehandelte durchaus nicht beeinflusst.

2) Während der letzten Choleraepidemie in Europa und im Anschlusse an dieselbe sind aus dem Wasser, Fluss- und Trinkwasser, zahlreiche Vibrionen durch das Verfahren der Anreicherung des Wassers gezüchtet worden, welche mit den echten Cholerabacillen mehr oder weniger weitgehende Ähnlichkeit haben. Diese und eine Gruppe von Vibrionen, die angeblich von echten Cholerakranken herstammen, prüfte Pfeiffer auf ihre Artechtheit nach diesem Verfahren der intraperitonealen Verimpfung mit gleichzeitiger Darreichung von Choleraserum. Er ist dabei zu sehr merkwürdigen Resultaten gelangt. Derjenige Organismus, mit dem er

(Typhusbacillus, Pyocyaneusbacillus), welche in ihrem pathogenen Verhalten die analogen Eigenschaften zeigen.

Pfeiffer konnte Meerschweinchen nur bis zu einer gewissen Höhe immunisieren. Sobald die Menge der eingeführten Bakterien darüber hinausging, erlagen diese Meerschweinchen der Intoxikation mit dem in den Bakterienkörpern miteingebrachten Gifte, da die immunisierten Tiere im Blute keine antitoxischen Substanzen bilden. Bessere Resultate erhielt er mit der Immunisierung von Ziegen. Das Blutserum dieser Tiere giebt ein Immunserum von bedeutend höherem Wert. Jedoch zeigt schon das Serum nicht vorbehandelter Tiere einen recht beträchtlichen Schutzwert (0,2 ccm schützen gegen 2 mg Cholerakultur). Diese im normalen Serum enthaltenen Schutzstoffe entbehren aber jedes spezifischen Charakters; sie wirken in gleicher Weise auf Typhus- wie auf Cholerabacillen. Ein durch Immunisierung hochgesteigertes Choleraserum übt den gleichen Schutzeffekt gegenüber Typhusbacillen aus wie vorher.

Auch bei den hochimmunisierten Tieren bleibt der Charakter des Immunisierungseffektes stets der gleiche, ein baktericider. In der ersten Zeit hoffte Pfeiffer, bei Ziegen durch sehr lange fortgesetzte Immunisierung eine Gewöhnung an die Giftstoffe und damit auch die Bildung von Antitoxinen erreichen zu können. Später überzeugte er sich selber, sich darin getäuscht zu haben; auch bei den höchstimmunisierten Ziegen, ebenso wie bei Meerschweinchen, bleibt der antitoxische ursprüngliche Wert des Serums vollständig unverändert.

Das Serum eines choleraimmunen Tieres ist wie gesagt in vitro fast ohne jede baktericide Wirkung. Wird derartiges Serum in die Bauchhöhle eines normalen Meerschweinchens eingespritzt und nach 20 Minuten mit einer Glaskapillare Tröpfchen dieses Serums wieder aus dem Peritoneum entnommen, so zeigen sich jetzt in demselben baktericide Eigenschaften. Innerhalb der gleichen Zeit wie in der Bauchhöhle gehen jetzt die Cholerabacillen auch im Reagenzglase zu Grunde. Dass nach und durch die Einspritzung in die Bauchhöhle eines normalen Tieres sich im Serum baktericide

selber seine Cholerastudien begonnen hatte (Vibrio Massauah), sollte nunmehr kein Cholerabacillus mehr sein. Ein Vibrio, der unter seinen Auspicien aus der Darmentleerung eines Typhuskranken gezüchtet war, wurde nunmehr zu den Cholerabacillen gerechnet. Gegen dieses neue Prinzip der Klassifikation, welches nunmehr allein den Ausschlag über die Zugehörigkeit zur Choleraspecies geben sollte, erhob Bordet mit Recht den Einwand, dass es nicht angängig ist, auf ein einziges Merkmal allein, Species zu bilden. Wie ist es weiterhin mit den Cholerabakterien, die jede Virulenz verloren haben, die also in jedem Tierkörper mit der Erscheinung der Auflösung zu grunde gehen? Dass wirklich echte Cholerakulturen, ich erinnere blos an die Cholerakultur Toulon aus dem Jahre 1884, die Cholerakulturen Finthen aus dem Jahre 1887, im Laufe der Jahre ganz andere Eigenschaften annehmen, vor allen Dingen ihre Virulenz unwiderbringlich verlieren, haben alle Bakteriologen beobachtet. Was bei diesen Kulturen im Laboratorium unter relativ günstigen Lebensbedingungen sich vollzogen hat, kann dies in der freien Natur, wo die Cholerabacillen bei ihrer saprophytischen Lebensweise ganz anderen Schädigungen ausgesetzt sind, nicht auch vorkommen?

Eigenschaften herangebildet haben, beweist, dass die gleichen, die sich im Tierkörper nach der intraperitonealen Injektion von Cholerabacillen und Serum zeigen, keine Verbindungen der Antikörper mit dem Choleragift sind. Das Choleraserum wirkt unabhängig von dem Choleragift und den Cholerabacillen auf die Bildung resp. Ausscheidung der baktericiden Substanz. Seine Wirkung ist die eines Stimulans. In dieser Auffassung nähert sich Pfeiffer den Anschauungen Buchners und Metschnikoffs über die Wirkung der Antitoxine.

Pfeiffer ist geneigt, die spezifischen baktericiden Substanzen als ein Umwandelungsprodukt der im Serum enthaltenen Antistoffe aufzufassen. Diese baktericiden Stoffe seien wahrscheinlich labiler als die Antikörper des Serums. Der Organismus erzeuge deshalb, um die bei der Immunisierung entstehenden Schutzstoffe aufspeichern zu können, eine Modifikation derselben, welche inaktiv, aber sehr widerstandsfähig ist und die ihrerseits jeden Augenblick im Bedarfsfalle in die aktive, jedoch labile Modifikation (die spezifische baktericide Substanz) umgewandelt werden könne. In dem Rahmen des Physiologischen bietet uns der Zucker ein Analogon für die Möglichkeit derartiger Verhältnisse. In den Gewebssäften kann der Zucker sich nicht halten, der notwendige Vorrat an Zucker wird deswegen als Glykogen in den Organen aufgespeichert, aus denen er nach Bedarf wieder als Zucker austreten kann.

Das Choleraserum zeigt noch nach 20stündigen Erwärmen auf 60° C. deutliche baktericide Effekte; einstündiges Erwärmen auf 70° C. vernichtet die Antikörper, ebenso einmaliges Aufkochen. Dagegen üben gefaulte Lösungen noch spezifische Wirkung aus.

Pfeiffer will es unentschieden lassen, aus welchen Zellen, den Leukocyten, die stets zahlreich in der Peritonealflüssigkeit enthalten sind, oder den Endothelzellen diese baktericide Substanzen durch den Reiz der Antikörper des Serums ausgeschieden werden. Er ist aber geneigt, den Endothelzellen diese Rolle zuzusprechen.

Eine Immunisierung von Tieren ist Pfeiffer und seinen Nachfolgern bis jetzt blos gegen die intraperitoneale subkutane und intravenösen Cholerainfektion gelungen. Ebenso schützt das Cholera-Serum auch bloss gegen diese Art der Choleraerzeugung, nicht aber gegen die Infektion per os. Pfeiffer will dies so erklären. Die im Blute cirkulierenden Antikörper können nicht in die Darmhöhle, in der die Cholerabacillen vegetieren, übertreten, sie können also auch nicht gegen dieselben wirksam werden. Das Choleragift wird von den unbehelligt gebliebenen Bakterien gebildet und ausgeschieden. Das Tier geht also trotz der Darreichung des Choleraserums an Cholera, d. h, an dem Choleragift, zu Grunde.

Das Blutserum von Cholera-Rekonvalescenten, in derselben Weise wie das von immunisierten Tieren in die Bauchhöhle eingespritzt, löst auch die

gleichen Veränderungen der Vibrionenauflösung aus. Pfeiffer will daraus schliessen, dass die intraperitoneale Cholera der Meerschweinchen der gleiche Prozess sei, wie die Darmcholera des Menschen, weil beide die gleiche Veränderung im Blute hervorrufen. Auf jeden Fall widerlegt dies Verhalten die Ansicht Metschnikoffs, dass dieses Phänomen nur bei höchst immunisierten Tieren in Erscheinung tritt.

Dieser Umstand, dass das Choleraserum Pfeiffers eine bactericide und durchaus keine antitoxische Eigenschaften besitzt, schliesst es vollständig aus, dass dasselbe jemals zu therapeutischen Eingriffen beim Menschen benutzt werden kann. Wenn trotz des negativen Ausfalles der Versuche, die stomachale Cholerainfektion der Meerschweinchen durch Darreichung von Serum günstig zu beeinflussen, dennoch Pfeiffer die Hoffnung ausspricht, dass die Therapie von diesen Ergebnissen Nutzen ziehen werde bei solchen Krankheiten, bei denen nicht die Intoxikation, sondern die Infektion im Vordergrunde steht, so wäre dies nur in der Weise denkbar, dass man sich hütet, derartige Substanzen, welche eine rasche Zerstörung der Bakterienkörper und damit eine Befreiung und plötzliche Überschwemmung des Körpers mit den Giften derselben bewirken, zu therapeutischen Eingriffen zu benutzen. Die Anwendung solcher baktericiden Substanzen würden nicht allein in schon vorgeschritteneren Krankheitsstadien, sondern auch in den ersten Prodromen schwere Folgen herbeiführen können, da man nicht voraussagen kann, wie gross die Zahl der Bakterien im Körper während irgend einer Krankheitsperiode gerade ist, aus deren Auflösung dann eine hochgradige Vergiftung hervorgehen könnte.

Im Anschlusse an die Arbeiten Pfeiffers und seiner Schüler über Pathogenese und Immunität gegen die Cholera, wollen wir auch kurz einen Überblick geben über die Versuche, Menschen gegen die Cholera zu immunisieren. Schon im Jahre 1885 hat der spanische Arzt Dr. Ferrán den Vorschlag gemacht, Menschen durch subcutane Verimpfung von abgetöteten und lebenden Cholerabakterien zu immunisiren. Ferrán hatte mit seinen ersten Angaben nur geringen Erfolg. Selbst die Schule Pasteurs, die damals schon hervorragende Erfolge auf dem Gebiete der Immunisirung aufweisen konnte, verhielt sich gegen Ferráns Vorschläge ablehnend. Denn es wurde festgestellt, dass Ferráns Vaccins unreine Kulturen waren. Ausserdem entwickelte er über Morphologie und Biologie der Cholerabakterien Anschauungen, welche mit allen bekannten im verwegensten Widerspruche standen; er beschrieb gewisse Involutionsformen, die sich unter besonderen Umständen zeigen, als Evolutionsformen, benannte dieelben Antheridien und Oogonien, (Namen, die bei gewissen Fruktifikationserscheinungen von Schimmelpilzen gebräuchlich sind) sprach von Kopulationserscheinungen dieser Gebilde. Gamaleia hat dann mit mehr Erfolg diese Immunisierungsbestrebungen wieder aufgenommen. Zuletzt hat sie Haffkine theoretisch und praktisch am meisten gefördert.

Kolle (36) hat sich und mehrere andere Personen nach einem dem Haffkineschen ähnlichen Verfahren geimpft. Zwei Impfungen machte er zum Teil mit abgetöteten, teils mit lebenden Cholerabakterien in aufsteigender Dosis. Der Schutzwert des Serum Kolles betrug vor der Behandlung 0,75 ccm. das Selbergs 0,6 ccm. Zehn Tage nach der Behandlung war der Schutzwert ein viel intensiverer, er betrug 0,003 ccm (das 200—250 fache). Wie sich dieser Schutzwert im weiteren Verlaufe nach der Behandlung gestaltet, ob er zu- oder abgenommen hat, wie lange er gedauert hat, ob bei nichtbehandelten Personen ähnliche Schutzwirkungen bestehen, darüber haben wir von Kolle noch weitere Mitteilungen zu erwarten.

In letzter Zeit sind über Haffkines[1]) Schutzimpfungen gegen die Cholera in Indien mehrfache Berichte bekannt geworden.

Etwa 40 000 Personen sollen nach diesem Verfahren geimpft worden sein, nur der dritte Teil der einmal Geimpften hat sich den wiederholten Impfungen gestellt. Denn diese Impfungen sind sehr schmerzhaft. Haffkine berichtet über einzelne anscheinend eklatante Erfolge. Während der Choleraepidemie 1894 in Kalkutta wurden die Cholera-Erkrankungen und -Todesfälle in 36 Häusern mit zusammen 521 Einwohnern genau beobachtet. Von diesen waren 181 kürzere oder längere Zeit vor Ausbruch der Cholera geimpft, während die übrigen 340 nicht geimpft waren.

	Erkrankte	Prozent	Todesfälle	Prozent
340 Nichtgeimpfte	45	13,43	39	11,64
181 Geimpfte	4	2,21	4	2,21

Diese Zahl ist sehr klein, sie gestattet keine weitgehenden Schlüsse; vielleicht hat die vorhergegangene Schutzimpfung die Empfänglichkeit für die Krankheit herabgesetzt, die Schwere aber nicht gemindert.

Von den Gegnern des Verfahrens werden die Erfahrungen, welche man in Lucknow bei dem 1. Bat. des East-Lancashire Regiments gemacht hat, angeführt. Im Mai 1893 wurden von den 733 Soldaten des Regiments 133 geimpft. Im August 1894 befiel die Cholera diese Truppe. Von den 640 Nichtgeimpften erkrankten 120 (18,75 %), starben 99 (12,34); von den 133 geimpften 18 (13,53) resp. 13 (9,77 %). Diese Thatsache beweist, dass der Impfschutz bei den Vaccinierten nur teilweise 15 Monate gewährt hat. Wie lange er überhaupt dauert, ist nicht bekannt. Wollte man durch Schutzimpfungen die Bevölkerung Indiens vor der Cholera bewahren, so müsste wohl jedes Jahr eine Neuimpfung bei allen statthaben. Ob sich das die Menschen gefallen lassen? ob man das ihnen zumuten darf?

Proskauer und Pfeiffer (63) haben sich bemüht, uns Aufschlüsse über die Natur der im Blutserum choleraimmuner Tiere vorhandenen spezifisch wirksamen Substanzen zu geben. Sie haben das Serum nach allen den Methoden

[1]) Citiert nach Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 19. S. 217.

behandelt, welche zur Darstellung und Differenzierung von Eiweisskörpern gebräuchlich sind. Sie haben aber die Schutzstoffe weder unter den stickstoffhaltigen noch unter den stickstofffreien Substanzen des Serums gefunden. Aus dem sonstigen Verhalten dieser Schutzstoffe, welches Ähnlichkeiten mit dem der Enzyme aufweist, ziehen sie den Schluss, dass diese Schutzstoffe auch zu den Enzymen gehören. Die chemische Zusammensetzung der Enzyme ist noch völlig unerkannt. Von einer genaueren Erkenntnis der Enzyme haben wir also erst Aufschluss über die Beschaffenheit dieser Schutzstoffe zu erwarten.

Nachdem wir im Zusammenhange die Ergebnisse der Forschungen Pfeiffers und seiner Mitarbeiter vorgetragen haben, wollen wir die Resultate derselben kurz rekapitulieren.

1. Durch intraperitoneale (aber auch subcutane und intravenöse) Injektion von lebenden oder abgetöteten Cholerabakterien wird bei einer Reihe von Tierchen (Meerschweinchen, Kaninchen etc.) eine Krankheit hervorgerufen, welche mit dem Stadium algidum der menschlichen Cholera sehr viel Ähnlichkeit hat.

2. Durch intraperitoneale Impfung anderer Bakterien, aber auch sonstiger Substanzen wird eine Krankheit hervorgerufen, welche mit der intraperitonealen Cholera der Meerschweinchen in ihren klinischen Erscheinungen und den im Körper hervorgerufenen Veränderungen Ähnlichkeiten hat.

3. Der Tod nach Einverleibung lebender Cholerabakterien kann eintreten, trotzdem die eingebrachten Bakterien im Körper schon längst zu Grunde gegangen sind. Die künstliche Cholerakrankheit ist also ein Intoxikationsprozess. Bei geringerer Dosis als der tödlichen überstehen die Tiere die Krankheit. Um durch intraperitoneale Impfung den Tod herbeizuführen, sind zum mindesten 200—300 Millionen Cholerakeime erforderlich (Gottschlich und Weygang).

4. Der nicht vorbehandelte Organismus der verschiedensten Tiere verfügt über baktericide Eigenschaften, welche sich auch im Blutserum kundgeben. Die baktericide Kraft desBlutserums verschiedener Tiere ist von sehr variablem Werte. Dieser baktericide Schutz hat keinen spezifischen Charakter.

5. Haben Tiere eine Choleraintoxikation überstanden, so erhält damit das Blutserum eine hohe Schutzkraft von durchaus spezifischem Charakter. Die ursprüngliche Schutzkraft gegen Bakterien aller Art bleibt unverändert bestehen (wird nicht vermehrt).

6. Das Blutserum von choleraimmunisierten Tieren bringt die Cholerabacillen zur Auflösung und vernichtet sie dadurch. Diese Schutzwirkung ist mit dem Blutserum auf andere nicht geimpfte Tiere übertragbar. Die Cholerabacillen gehen in dem Serum zu Grunde, während die Phagocyten fern bleiben.

7. Im Blutserum von Cholera-Rekonvalescenten und choleraschutzgeimpften Personen finden sich dieselben baktericiden Wirkungen. Dieselben sind zeitlich beschränkt. Bei Cholera-Rekonvalescenten wurden sie nach drei Monaten, bei Cholera-Schutzgeimpften nach 15 Monaten nicht mehr gefunden.

8. Die gegen die intraperitoneale Cholera-Impfung geschützten Tiere sind für die stomachale Infektion resp. Intoxikation noch gerade so empfänglich wie nicht behandelte Tiere.

Während Pfeiffer den Standpunkt vertritt, dass, soweit überhaupt ein künstlicher Impfschutz gegen die Cholerakrankheit geschaffen werden kann, dieser nur auf die Vernichtung der Bakterien, nicht aber auf das Unschädlichmachen des Choleragiftes gerichtet sei, behaupten Behring und Ransom (8) auch antitoxische Wirkung im Blutserum geimpfter Tiere gefunden zu haben. Zuvörderst geben sie an, giftige Cholerakulturen hergestellt zu haben, deren keimfreies Filtrat in der Dosis von 0,5 ccm Meerschweinchen von 250 g Gewicht innerhalb 24 Stunden tötet. Aus diesen Flüssigkeiten konnte eine feste Substanz gewonnen werden, die in der Dosis von 0,07 g innerhalb 12—14 Stunden tödlich wirkt. Nach etwas höherer Dosis tritt der Tod bedeutend schneller ein. In üblicher Weise mit diesem Toxine behandelte Meerschweinchen, Kaninchen und Ziegen werden immun und liefern ein antitoxisches Serum. 3,75 ccm eines solchen antitoxischen Serums sind zum mindesten notwendig, um andere Tiere gegen die 2—3fache Dosis Gift zu schützen. Diesen Angaben gegenüber erhebt Pfeiffer mit Recht den Einwand, dass die notwendige Menge dieses freien Choleragiftes sehr gross sei, viel höher als die der Cholerabakterien in seinen Versuchen, dem Gewichte nach, und dass das Serum auch nicht behandelter Tiere einen gleich hohen antitoxischen Schutzwert besitzt. Eine weitere ausführlichere Mitteilung über diesen Gegenstand ist von Behring und Ransom bis jetzt nicht erfolgt. Dafür haben diese Behauptungen eine sehr gewichtige Unterstützung durch eine Arbeit von Metschnikoff, Roux und Taurelli-Salimbeni (49) erhalten. In sehr schöner Weise suchen sie zuerst den Beweis zu führen, dass die Cholerabakterien ein freies Gift produzieren, welches von den Körpern isoliert tödlich wirkt. In einem keimdicht verschlossenen Kollodiumsäckchen[1]) wird eine frische Cholerakultur in Peptonbouillon angelegt; in ein zweites derartiges Säckchen werden zwei ausgewachsene und durch Chloroform abgetödtete Cholerakulturen, in Peptonbouillon aufgeschwemmt, eingebracht; ein drittes Säckchen enthält nur Peptonbouillon. Jedes dieser drei Säckchen wird in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens eingebracht. Wenige Stunden nach dem Eingriffe zeigen alle drei Tiere ganz normales Verhalten. Das dritte Tier bleibt auch fortdauernd gesund. Das zweite

[1]) Diese Methode ist zuerst von Calmette angegeben, der sie auf Rat Rouxs bei seinen Versuchen mit dem Schlangengift angewandt hat.

Tier zeigt am folgenden Tage leicht erhöhte Temperatur und geringe Abmagerung, erholt sich dann aber wieder vollständig. Das dritte Tier, welches die frisch angelegte Cholerakultur erhalten hat, weist auch am zweiten Tage erhöhte Temperatur (1,0—1,5°) auf, wird traurig und frisst nicht mehr. Am zweiten oder dritten Tag schwillt der Bauch an, die Temperatur sinkt, die Extremitäten werden kühl, das Tier liegt unbeweglich da; in diesem Zustande verendet es. Bei der Sektion finden sich am Darme Veränderungen, wie sie der echten Cholera zukommen. Die Bouillon im Kollodiumsäckchen wimmelt von Cholerabacillen, in der Bauchhöhle, im Blute und in den inneren Organen werden dieselben vollständig vermisst. Während das in den Körpern der getödteten Cholerabakterien haftende Gift nur zum geringsten Teile durch das Kollodium-Säckchen hindurchgetreten ist und infolgedessen nur eine leichte und vorübergehende Krankheit hervorgerufen hat, haben die lebenden Cholerabakterien ein Gift produziert, das durch die Wand des Säckchens hindurchdiffundiert ist und das Tier in tödlicher Weise vergiftet hat.

Zur Giftbildung in Kulturen wurde eine besondere Nährflüssigkeit (2% Pepton, 2% Gelatine, 1% Kochsalz) benutzt. Nach viertägigem Verweilen im Brutschrank haben auf solchem Nährboden die Cholerabakterien soviel Gift produziert, dass 1/8 ccm der filtrierten Flüssigkeit auf 100 g Tier[1]) genügen, um Meerschweinchen innerhalb 16—24 Stunden zu tödten. Die Vergiftungssymptome nach Einführung dieses Giftes gleichen vollständig denen, die von lebenden oder abgetödteten Bakterien hervorgerufen werden, nur treten sie plötzlicher ein und verlaufen stürmischer.

Mit dem auf dem Peptonnährboden gewonnenen Gift werden in bekannter Weise Meerschweinchen, Kaninchen, Ziegen und Pferde immunisiert. Das Blut dieser Tiere zeigt antitoxische Wirkung gegenüber dem Choleragift. Das Verfahren erscheint noch sehr mühsam und wenig ergiebig; denn bei einem Pferde war sechs Monate nach Beginn der Behandlung, nachdem 950 ccm Gift eingespritzt waren, 1 ccm des Serums erst imstande, die Wirkung der vierfach tödlichen Dosis Gift aufzuheben.

Neugeborene Kaninchen wurden acht Tage hindurch mit diesem Serum präventiv behandelt — sie erhielten 4—8,5 ccm Serum —; danach zeigten sich diese Tiere gegen die stomachale Infektion widerstandsfähiger als nicht vorbehandelte Tiere. Auch bei gleichzeitiger Darreichung von Gift und Gegengift macht sich noch eine gewisse Schutzwirkung geltend. Im ganzen genasen von 100 vom Munde aus infizierten, vorbehandelten Tieren 56, von 100 unbehandelten 16. Über Heilversuche bei schon ausgebrochener Cholera wird überhaupt nichts berichtet. Sind also die Erfolge mit diesem antitoxischen Serum durchaus nicht glänzend, so ist dasselbe zweifelsohne doch wirksamer

[1]) Diese Angaben beziehen sich nur auf kleine Tiere im Gewichte von 200—300 g; grössere Tiere von mehr wie 600 g Gewicht erfordern mehr als das Doppelte.

wie das Pfeiffersche baktericide Serum, welches gegenüber der stomachalen Infektion vollständig versagt.

Wir haben oben im Zusammenhange auseinandergesetzt, dass Isaëff zuerst die intraperitoneale Vibrionenauflösung als einen phagocytären Vorgang aufgefasst, dann Pfeiffer jede phagocytäre Thätigkeit für ausgeschlossen hält. Gegen diese Anschauung Pfeiffers wendet sich Metschnikoff (52), Bordet (18) und du Mesnil (50) mit grosser Energie.

Diese Anschauung Pfeiffers, dass das Serum choleraimmuner Tiere ausserhalb des Organismus in vitro keine baktericiden Eigenschaften, dieselben aber durch kurzes Verweilen im Körper gewinne, haben wir früher (S. 109) auseinandergesetzt. Spritzt man nämlich anstatt Serum gewöhnliche Bouillon — die ja auch reizend wirkt — in die Bauchhöhle ein, und entnimmt nach kurzer Zeit Tropfen dieser Bouillon wieder aus der Bauchhöhle, so zeigt diese Bouillon keine baktericiden Eigenschaften; Pfeiffer hatte daraus geschlossen, dass nur das Serum imstande sei, die aktiv baktericiden Eigenschaften des Körpers auszulösen. Diesen Versuch hält Metschnikoff nicht für beweisend. Er entnahm aus der Bauchhöhle eines nicht vorbehandelten Meerschweinchens Exsudat, setzte demselben Serum eines immunen Meerschweinchens und Cholerabacillen zu, und siehe da, jetzt trat die Auflösung der Cholerabakterien auch in vitro ein. In diesem Falle kann von einem Einflusse der Endothelien durchaus keine Rede sein; die einzigen Zellen, die bei diesem Vorgange haben mitwirken können, sind Leukocyten. Die gleiche Zerstörung der Bakterien in vitro gelingt auch mit mehrere Tage altem Serum, in dem sicherlich keine lebenden Leukocyten mehr sind, das aber aufgelöste Bestandteile der zu Grunde gegangenen Leukocyten enthält. Durch Einspritzung von Bouillon in die Bauchhöhle werden die Phagocyten gereizt, dieselben sammeln sich zahlreich in der Bauchhöhle an. Werden in diesem Zustand der erhöhten Lebensenergie der Phagocyten Choleravibrionen in die Bauchhöhle eingespritzt, so nehmen dieselben sofort nach der Einspritzung die Cholerabacillen auf. Das erste Stadium, das der negativen Chemotaxis, in welchem die Phagocyten aus der Bauchhöhle verschwinden, die Cholerabacillen sich in Granula umwandeln und auflösen, fällt unter diesen Umständen vollständig weg. Nach Metschnikoffs Ansicht gehen unter dem Einflusse der eingespritzten Cholerabakterien die in der Peritonealflüssigkeit enthaltenen Leukocyten zu Grunde, der Körper derselben löst sich in der Flüssigkeit auf. So werden der Flüssigkeit Substanzen beigemischt, welche ihrerseits auf die Bakterien schädigend einwirken. Auf indirektem Wege also werden die Bakterien in der Bauchhöhle zerstört; der Vorgang der Vibrionenauflösung in der Bauchhöhle hat nach Metschnikoffs Auffassung einen durchaus phagocytären Charakter. Im übrigen Körper, im subcutanen Bindegewebe, in der vorderen Augenkammer, im künstlich hervorgerufenen Oedeme, das sehr arm an Leukocyten ist, bleiben die eingespritzten Cholerabakterien unverändert

Stundenlang liegen und werden so von den Bakterien aufgezehrt. Die Oedemflüssigkeit eines choleraimmunen Meerschweinchens übt auch bei intraperitonealer Verabreichung eine gewisse Schutzwirkung aus; diese aber ist bedeutend geringer, als die des Serums desselben Tieres. Es rührt dies davon her, dass die Oedemflüssigkeit ärmer an Leukocyten ist, als das Serum. Durch Injektion von Bouillon wird die Menge der Leukocyten im Blute und in der Peritonealflüssigkeit vermehrt; dadurch gewinnt das Serum bedeutend an Schutzkraft. Des weiteren zeigten Metschnikoff und Bordet, dass dieser Zerfall der Cholerabakterien im Blutserum unter gewissen Bedingungen sich auch im Reagensglase zeigt, wenn nämlich das benützte Serum einen sehr hohen Schutzwert erlangt hat. Bordet nannte dieses Verfahren mit Recht eine Modifikation, eine Vereinfachung des von Pfeiffer angegebenen Verfahrens, das aber auf demselben Prinzip beruhe. Etwa ½ Jahr später haben Gruber und Durham (28) dieses Verfahren der Beeinflussung der Vibrionen im Reagensglase durch das Choleraserum als eine neue Entdeckung beschrieben. Diesem Vorgang giebt Gruber weiterhin eine ganz andere Deutung und knüpft daran eine neue Hypothese. In dem Blutserum des immunisierten Tieres sind weder solche Stoffe enthalten, die die Cholerabakterien direkt töten, noch auch solche, welche die Körperzellen zu einer Ausscheidung solcher Stoffe reizten, dagegen finden sich darin solche Substanzen, die die Leibessubstanz der Cholerabakterien ändern. Unter dem Einflusse dieser Substanzen quellen die Umhüllungen der Cholerabakterien auf, infolge dessen verkleben die anfangs noch beweglichen Vibrionen unter einander. In diesem Zustande der Aufquellung werden die Cholerabacillen von den Alexinen, die nach Buchners Auffassung ein normaler Bestandteil im Blute sind, angegriffen. Die Alexine dringen in die Körper der Vibrionen ein und zerstören dieselben. Dieser Vorgang ereignet sich ebenso wie im Körper auch im Reagensglase. Bordet macht darauf aufmerksam, dass schon vor Jahren Charrin und Roger beobachtet hatten, dass der Pyocyaneus im Blutserum immuner Tiere sich zusammenlagert. Auch Metschnikoff hatte dieselbe Beobachtung beim Vibrio Metschnikowii gemacht. Beim Pneumoniebacillus, beim sog. Bacillus Ivanoff (cfr. Anmerkung S. 108) wurde er von Isaëff beobachtet.

Ist also der Vorgang, der von Gruber als Häufchenbildung (Agglutinierung) beschrieben wurde, durchaus nicht neu, so erscheint auch die Grubersche Hypothese nicht stichhaltig bewiesen. Dass die Hülle der Cholerabacillen bei der Häufchenbildung durchaus nicht aufquillt, wird dadurch gezeigt, dass diese zusammengeballten Bakterien im gefärbten Zustande die gleiche Form zeigen, wie normale Bakterien. Sogar die Geisselfäden, die feinen Ausläufer der Cholerabakterien, sind noch ebenso färbbar wie vorher. Pfeiffer und Vagedes (60) zeigten, dass avirulente Cholerabakterien von jedem Serum, sowohl von dem immunisierter als auch nicht

vorbehandelter Tiere viel stärker agglutiert werden, als virulente Bakterien Umgekehrt aber zeigt das Serum von choleraimmunisierten Menschen fünf Monate nach stattgehabter Immunisierung noch Schutzkraft im Tierversuche, ohne dass eine Beeinflussung selbst der ganz avirulenten Choleravibrionen im Reagensglase unterhalb der Grenzen stattfindet, bei welchem auch ganz normales Menschenserum wirkt.

Grubers Hypothese von der Agglutinierung wird deswegen von Pfeiffer als völlig unhaltbar zurückgewiesen. Während Metschnikoff und Bordet die Vorgänge der Vibrionenauflösung im Tierkörper und der Häufchenbildung im Reagensglase als identisch aufgefasst haben, will Pfeiffer dieselben auseinanderhalten, besonders aus quantitativen Gründen, weil ein Immun-Serum noch in einer Dosis im Tierkörper wirkt, wo jeder Einfluss längst im Reagensglase aufgehört hat. Für die im Reagensglase wirkenden Substanzen schlägt Pfeiffer den Namen Paralysine vor.

Fassen wir nunmehr die Anschauungen der Gegner Pfeiffers auf dem Gebiete der Cholera-Immunität zusammen, so sind folgende Punkte Gegenstand des Streites gewesen und noch strittig:

1. Bilden die Cholerabacillen ein Gift ausserhalb des Körpers derselben?

2. Ist es möglich, Tiere zu immunisieren und so ein Antitoxin im Blute derselben zu erzeugen?

3. Ist der Auflösungsprozess, welchen die Cholerabacillen im Tierkörper besonders in der Bauchhöhle erleiden, ein phagocytärer Vorgang?

4. Sind die Einwirkungen, welche das Choleraserum in vitro auf Cholerabakterien hervorruft, von denen im Körper verschieden?

Schon in seinen ersten Arbeiten hat Pfeiffer darauf aufmerksam gemacht, dass Typhusbacillen sich ganz analog den Cholerabacillen verhalten. Dies hat sich auch im weiteren Fortgange stets bestätigt. Wesentliche fördernde Gesichtspunkte haben die Forschungen über die Typhus-Immunität nicht enthüllt. Auch im Serum der typhusimmunisierten Tiere wurde jenes eigentümliche Verhalten, die Typhusbacillen zu agglutinieren, nachgewiesen, in ausgesprochener Weise findet es sich auch bei Typhuskranken und Rekonvalescenten. Letzthin hat diese Eigenschaft des Typhusblutes eine gewisse praktische Bedeutung zur Stellung der Diagnose erlangt.

Die beiden letzten Jahre haben unsere theoretische Erkenntnis über das Wesen der Immunität gegen Diphtherie und Tetanus nicht besonders vertieft. Die grossen praktischen Erfolge der Behandlung der Diphtherie mit dem Behringschen Heilserum haben das Interesse der Forscher mehr den praktischen Fragen der Toxin- und Antitoxingewinnung zugewandt. Die Bedeutung der Mischinfektion hat mehrfache Bearbeitung gefunden, meist in dem Sinne, in welcher Weise die Mischinfektion die Erkrankung gegenüber der einfachen Infektion verschlimmert, und welche Bakterienarten den schlimmsten Einfluss ausüben. (Chaillou et Martin, Funck, Bernheim, Nowack.) Behring selber

hat seinem Antitoxin bei Mischinfektionen einen geringeren Heilwert zugeschrieben, gerade wegen seiner ausschliesslichen Einwirkung auf das Diphtherietoxin. Aus eigenen Untersuchungen zahlreicher Membranen von wirklichen und angeblichen Diphtheriekranken möchten wir den Schluss ziehen, dass diese Frage, in welchem Umfange neben den Diphtheriebacillen noch andere Bakterien in den Membranen vorkommen, noch für eine offene gelten muss. Zu unseren Untersuchungen verwandten wir ausschliesslich Glycerinagar. Das Glycerinagar gilt heutzutage nicht mehr als ein guter Nährboden für Diphtheriebacillen, auf jeden Fall gedeihen sie auf demselben gut, wenn auch wohl nicht so üppig wie auf den sogenannten elektiven Nährböden. Ist der Zweck der Untersuchung bloss die rasche und präzise Feststellung, ob in dem übersandten Materiale Diphtheriebacillen vorkommen oder nicht, handelt es sich also um eine Frage, die man als eine sanitätspolizeiliche bezeichnen kann, so ist der elektive Nährboden selbstverständlich zu bevorzugen. Anders, wenn man die Aufgabe der Membranuntersuchung mehr vom klinischen Standpunkte auffasst; in diesem Falle wird ein Nährboden, der für alle Bakterien möglichst gute Bedingungen bietet, der beste sein. Ratsam erscheint es uns heute für solche Zwecke, sich nicht mit der Verwendung eines Nährbodens zu begnügen, sondern mehrere gleichzeitig zu gebrauchen. Die direkte mikroskopische Untersuchung von Diphtheriemembranen zeigt stets ein ausserordentlich reiches Bakterienbild. Niemals habe ich in meinen Untersuchungen eine Reinkultur von Diphtheriebacillen, selten ein hervorragendes Überwiegen derselben beobachtet. In den meisten Fällen standen sie in grösseren oder kleineren Gruppen dicht gedrängt nebeneinander, selten nur fanden sie sich vollständig zerstreut, isoliert neben den andern. Ausser den Diphtheriebacillen habe ich stets noch viele andere Bakterien gefunden (Streptokokken, Staphylokokken, Tetragenus, Pneumoniebacillus etc. etc., Hefen, nie Vibrionen). Der Frage, ob diese Bacillen als gewöhnliche Saprophyten in der Membran vegetieren oder einen Einfluss auf die Krankheit ausüben, konnte experimentell nicht näher getreten werden. Der Vergleich der klinischen Erscheinungen bei den erkrankten Kindern mit dem Bakterienbefunde hat keine Anhaltspunkte zur Entscheidung dieser Frage geboten.

Wassermann (75) hat zuerst das Blut von gesunden Personen, die angeblich nie an Diphtherie erkrankt waren, auf antitoxische Eigenschaften gegenüber dem Diphtheriebacillus geprüft. Er fand sehr häufig ausgesprochen antitoxische Wirkung, seltener bei kleinen Kindern als bei schon älteren Personen. Wassermann schloss daraus, dass häufiger leichte diphtheritische Erkrankungen statthaben, welche unbemerkt vorübergehen, aber Schutzstoffe im Blute zurücklassen. Diese Deutung wird hinfällig gegenüber der Thatsache, dass auch bei Tieren (Pferd, Ziege), die doch auf natürlichem Wege nie an Diphtherie erkranken, sehr starke antitoxische Eigenschaften im Blute gefunden werden. Abel, Orlowsky, Escherich und Klemensiewicz haben gefunden, dass nach

überstandener Diphtherie im Blute stärkere antitoxische Wirkung sich geltend macht. Diese tritt für gewöhnlich erst in der zweiten Woche nach der Genesung deutlich auf, nimmt etwas zu, hält sich nur kurze Zeit, um bald wieder abzusinken, wie dies ja auch bei der Cholera statthat.

Über die Wirkung des Tetanusantitoxines liegt aus der Schule Behrings nur eine beachtenswertere Arbeit vor. Angesichts der Unmöglichkeit, die Serumtherapie gegen Tetanus auf eine breite statistische Basis zu stellen, will Knorr (35) an deren Stelle die experimentelle Grundlage so weit ausarbeiten, dass sie nicht allein unwiderleglich die Möglichkeit der Heilung des Tetanus bei den Versuchstieren darthut, sondern auch gewisse Schlüsse auf die Grenzen der Heilungsmöglichkeit und die beste Art der Anwendung des Serums beim Menschen zu ziehen berechtigt. Zu dem Zwecke hat Knorr Heilversuche an Tieren, die mit einmaliger oder mehrmals wiederholter Giftdosis vergiftet waren, und solchen, die mit stark (vielleicht ganz) entgifteten Sporen infiziert waren, angestellt. Bei diesen leichteren Infektionen hat Knorr gute Heilresultate erzielt. Auch dieses Mal noch hat Knorr es unterlassen, das Antitoxin gegen die schwerste Form der Tetanuserzeugung (der Mischinfektion) anzuwenden. Wie Roux und Vaillard schon im Jahre 1893[1]) nachgewiesen haben, ist das Antitoxin gegen diese Form der Tetanuserzeugung wirkungslos. Die Grenze der Wirksamkeit liegt nicht, wie Knorr anzunehmen scheint, bei der hochgradigen Intoxikation, sondern bei der Mischinfektion. Es ist wohl denkbar, dass unter diesen Umständen eine geringe Giftdosis eine deletärere Wirkung ausübt, als unter anderen eine stärkere. Gegen die Anschauung Behrings, dass eine direkte Einwirkung der Toxines auf das Antitoxin stattfinde, hat Buchner Einspruch erhoben[2]). Den Versuch Buchners kann Knorr nicht als beweisend ansehen. In der Buchnerschen Mischung von Tetanustoxin und Antitoxin war im Gegensatze zu den Anschauungen Buchners ein Überschuss des Toxines, der sich bei einigen Mäusen geltend machte. Dieser Überschuss musste natürlich bei den viel empfindlicheren Meerschweinchen viel stärker wirken. Es ist bei dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse über das Toxin resp. das Antitoxin nicht möglich, in einem Gemische beider die Wirkung des einen auszuscheiden, ohne auch das andere zu alterieren. Deswegen meint Knorr, muss der Beweis für Buchners Ansicht noch erbracht werden. Sehr interessant sind Knorrs Untersuchungen über die Verteilung des Giftes im Tierkörper. Diese ergaben, dass bei subcutaner Injektion niemals die ganze Giftmenge im Blute auftritt, sondern nur etwa der 200. Teil. Dieser ist schon nach sehr kurzer Zeit im Blute nachzuweisen und erhält sich bis zum Tode ziemlich konstant. Andererseits verschwindet bei intravenöser Injektion das Gift

---

1) Vergl. 1896. Abteilung I. S. 397.
2) Vergl. 1996. Abteilung I. S. 396.

sehr rasch aus dem Blut und zwar ist schon nach vier Stunden, lange vor dem Ausbruche der tetanischen Erscheinungen der Giftgehalt stark vermindert und es wird nur ein kleiner Rest, der etwa dem 200. Teil der ganzen eingeführten Dosis entspricht, dauernd im Blute zurückgehalten. Im Urine erscheint das Gift nur in Ausnahmefällen. Wo das Gift bleibt, ob es im Körper zerstört oder in besonderen Organen abgelagert wird, darüber giebt Knorrs Arbeit keinen Aufschluss.

Einen sehr interessanten Beitrag zur Pathogenese des Tetanus liefert Sahli (67). Aus den Resultaten der Serumtherapie, die ja beim Tetanus weniger glänzend sind als man unter der Voraussetzung, dass mit der Giftzerstörung alle therapeutischen Indikationen erfüllt sind, erwarten müsste, glaubt er schliessen zu dürfen, dass das tetanische Gift dadurch wirkt, dass unter seinem Einflusse die Ganglienzellen allmählich erkranken, resp. dass sich Veränderungen ihrer Erregbarkeit, sei es mit oder ohne anatomisches Substrat, ausbilden, die schliesslich eine ganz selbständige Bedeutung erlangen und unabhängig von der Anwesenheit des Tetanusgiftes fortdauern können [1]).

Während Goldscheider (25) keine Veränderungen an den Rückenmarkszellen von an Tetanus verstorbenen Kaninchen fand, wurden von Cornelius Beck (6) und Nissl (53) sehr weitgreifende Zerstörungen derselben konstatiert. Blumenthal (10) konnte in dem Rückenmark eines dem Tetanus trotz Einspritzung von Heilserum erlegenen, nicht aber in dem Blute desselben Tetanusantitoxin nachweisen. Er schliesst daraus, dass das Antitoxin wohl das im Blute cirkulierende, nicht aber das im übrigen Organismus befindliche Gift unwirksam machte.

Über die Gewinnung von Heilserum gegen Staphylokokkeneiterung berichten Vicquerat (73) und Kose (37). Die Angaben Vicquerats klingen etwas abenteuerlich. Vicquerat giebt an, einen haselnussgrossen Abscess bei einem Knaben, der an Osteomyelitis litt, durch Einspritzungen von Jodtrichlorid geheilt zu haben. Unter dem Einflusse derselben wandelte der Eiter sich in eine seröse Flüssigkeit um, allmählich genas auch der Patient. Während der Genesung entnahm Vicquerat Blutserum von diesem Patienten. Dieses Blutserum, wie auch die seröse Flüssigkeit in der ehemaligen Abscesshöhle sollen immunisierende Wirkung gezeigt haben (0,2 ccm derselben einem Kaninchen subcutan gegeben, schützten dasselbe gegen eine intravenöse Ein-

[1]) Dieser Gedanke, den Sahli wohl zum ersten Male beim Tetanus ausgesprochen hat, scheint mir sehr fruchtbar und wohl auf alle anderen Infektionskrankheiten übertragbar. Bei keiner Infektionskrankheit vermissen wir Symptome der erregten oder gelähmten Nerventhätigkeit. Die Wirkung der Bakterien, insofern sie Allgemeinerkrankungen hervorrufen (Cholera, Typhus, Tetanus, Diphtherie, Tuberkulose, Milzbrand), dürfen wir wohl nach drei Gesichtspunkten scheiden: 1. eine lokale, 2. eine in Bezug auf das Blut, 3. eine in Bezug auf die Organe und das Nervensystem. Die Art und Weise, der Grad, in welcher bei den verschiedenen Bakterienkrankheiten diese Vertheilung statthabt, ist sehr verschieden.

spritzung von Staphylokokkenkultur, welche das Tier innerhalb 2½ Tagen töten. Durch Einspritzung dieser Flüssigkeiten will Vicquerat Heilung bei Panaritien, Furunkeln und auch schwereren Eiterungen erzielt haben. Vicquerat immunisierte Hunde, Pferde und Ziegen mit Staphylokokken-Kulturen, die nach Behring mit Jodtrichlorid versetzt waren. Hunde und Pferde sind schwer zu immunisieren, Ziegen leichter. Er will von der Ziege Heilserum von einem Werte von 1:500000 erhalten haben. Einspritzungen solchen Serums beschleunigen die Heilung bei bestehenden Eiterungen und schützen vor dem Ausbruche einer solchen. Die Immunität dauert wenig über drei Monate. Kose ist es nur teilweise gelungen, bei einer Ziege ein hochwertiges Serum zu erzeugen. Das Tier ging nämlich nach neun Monaten an einem Abscesse an der Stelle der letzten Injektion zu Grunde, welcher Staphylokokken und Kolibacillen enthielt. Das Blut war bakterienfrei. Mit dem Serum desselben wurden mit Staphylokokken infizierte Kaninchen behandelt. Diese lebten länger als die Kontrolltiere. Das Serum zeigte in vitro keine baktericide Eigenschaft; Kose fasst deshalb die Wirkung als eine antitoxische auf. Verf. betrachtet seine Mitteilung als eine vorläufige, wir auch.

Ein Heilserum gegen Streptokokkeneiterungen ist von Marmorek (44)[1] in den Handel gebracht worden. Der Streptokokkus verliert auf künstlichem Nährboden meist sehr rasch seine Virulenz. Durch fortgesetzte Übertragungen auf Kaninchen kann dieselbe aber ins Unglaubliche gesteigert werden. Der Streptokokkus wird so virulent, dass er gelegentlich „à la dose de un cent milliardienne de c. c. (1:1000000000,00)“ ein Kaninchen tötet. Sicheren Tod bringt eine 100 millionenfache Verdünnung eines Kubikcentimeters. Diese hochgradige Virulenz behält der Streptokokkus bei, wenn er auf Menschenserum, das zu einem Drittel mit Bouillon verdünnt ist, weiter gezüchtet wird. Durch Erwärmen auf 58° C. durch Chloroformdämpfe, durch Filtrieren durch Chamberlandsche Kerzen werden die lebenden Bakterien ausgeschieden. Mit diesen keimfreien Kulturen behandelte Kaninchen erlangen wohl eine Immunität gegen den gewöhnlich für sehr virulent gehaltenen Streptokokkus, nicht aber für den hochgradig verstärkten. Hammel und Esel reagieren auch sehr stark; eine hochwertige Immunisierung erfordert sehr lange Zeit. Bei Pferden gestaltet sich der Immunisierungsprozess etwas besser. Jedoch erst nach sechs Monaten, nachdem das Tier zwei Liter Streptokokkenkultur erhalten hat, hat das Serum einen Impfwert erreicht, der Kaninchen vor den verstärkten Streptokokken schützt. Dieses Serum, 12—18 Stunden vor der Impfung in der Dosis 0,2 ccm auf 1500 g Kaninchen gegeben, hebt die Wirkung der Infektion auf (Wirkung 1 : 7000). In der Dosis von 0,1 zieht

[1]) Behring (Knorr, v. Lingelsheim), Roger, Mironoff, Marchoux haben gelegentlich über Versuche, ein derartiges Serum herzustellen, berichtet. Praktische Erfolge sind uns nicht bekannt geworden.

es die Krankheit in die Länge (Tod nach 11 Tagen). Die zehnfache Dosis ist notwendig, um drei Stunden nach der Infektion die Wirkung aufzuheben, die 25fache ist nach fünf Stunden erforderlich. Sechs Stunden nach der Infektion sind alle Heilversuche fehlgeschlagen. Das Serum hat nur eine geringe antitoxische Wirkung. Das Serum darf erst vier Wochen nach der letzten Impfung vom Tiere entnommen werden, bis zur zweiten ist es noch giftig, in der dritten erst bildet es die immunisierende Substanz. Für gewöhnlich empfiehlt Marmorek dieses Serum beim Menschen in einer Dosis von 10—20 ccm je nach der Schwere des behandelten Falles zu geben. Die höchste gegebene Dosis war 120 ccm, die niedrigste 5 ccm. Marmorek selber berichtet über günstige Erfolge beim Scharlach, der häufig durch Streptokokkeninfektionen kompliziert ist. Baginsky (4) hat gleichfalls bei Scharlachkranken das ihm von Marmorek überlassene Heilserum angewandt; einen deutlichen Heileffekt hat er nicht beobachtet. Gromakowsky (27) stellte Immunisierungsversuche jedoch nur allein an Kaninchen an, er immunisierte diese durch intraperitoneale Darreichung erwärmter Kulturen. Seine Kulturen waren nicht sehr virulent, 3–5 ccm derselben töteten Kaninchen in 1—3 Tagen. Nach Marmoreks Darstellung kann also auch das so gewonnene Heilserum keinen sehr grossen Schutzwert besessen haben. Doch auch mit diesem minderwertigen Präparate will Gromakowsky deutlichen Heilerfolg in zwei Fällen menschlichen Erysipels beobachtet haben. Petruschky prüfte Marmoreks Angaben; er benutzte zu dem Zwecke Marmoreks Streptokokken und seine eigenen Kulturen, Marmoreks Streptokokkenserum, sowie ein aus einer Lyoner Farbenfabrik herstammendes Serum. Seine Resultate stehen im schroffsten Widerspruche zu dem, was Marmorek behauptet hat. Die Marmoreksche Kultur hatte nicht die angegebene Virulenz, war überhaupt nicht virulenter als die Petruschkyschen Kulturen, welche durch fortgesetzte Tierimpfungen virulent und im Eisschrank aufbewahrt werden. Weder das von Marmorek direkt erhaltene noch das Lyoner Serum zeigten irgend eine Schutzwirkung. Die von Petruschky zu diesen Versuchen gebrauchten Tiere zeigten ein für Kaninchen sehr geringes Gewicht; die meisten wogen weniger wie ein Kilo. Aronson (2), der eigene Versuche zur Herstellung eines Streptokokkenserums angestellt hat, fand ein aus dem Institut Pasteur zugesandtes Präparat unwirksam. Ein von ihm hergestelltes Serum hatte nach drei Monaten infolge des Zusatzes von 0,5% Karbolsäure seinen früheren Schutzwert vollständig verloren. Er vermutet, dass auch das Marmoreksche Präparat mit Karbolsäure versetzt sei, und glaubt diesem Umstande die auch von ihm konstatierte Wertlosigkeit zuschreiben zu dürfen. Im Anschlusse seien der Versuche Emmerichs und Scholls (28) Erwähnung gethan, bösartige Geschwülste (Carcinome und Sarkome) durch Erysipelserum zu heilen. In sehr interessanten Versuchen hatte Emmerich den Beweis erbracht, dass es möglich ist, Ka-

ninchen gegen die Infektion mit Milzbrandbacillen durch gleichzeitige oder vorhergegangene Darreichung von Streptokokken zu schützen. Emmerich hat darauf die Hypothese ausgesprochen, dass Heilung und Immunität durch die Anregung von baktericider Thätigkeit des Blutes während des Krankheitsverlaufes zustande käme. Gleichfalls hat er als erster die dabei geschaffenen baktericiden Stoffe auf infizierte Tiere zu übertragen und eine Heilung dadurch zu erreichen versucht. Emmerichs Vorstellungen und Anschauungen unterscheiden sich von denen Pfeiffers nur in dem Punkte, dass Emmerich andere Bakterien zu seinen Immunisierungsversuchen genommen hat, also der Immunität einen allgemeinen Charakter zugesprochen hat, während Pfeiffer derselben einen ausschliesslich spezifischen Charakter beimisst. Die bekannten klinischen Erfahrungen, dass Sarkome und Carcinome gelegentlich nach zufällig entstandenem Erysipel ausheilen, die Versuche Fehleisens und Neissers, derartige Geschwülste durch Einimpfen von Kulturen in die Geschwulstmasse zur Heilung zu bringen, führten ihn dazu, denselben Heilerfolg durch Injektion des Blutserums von mit Streptokokken behandelten Schafen zu erstreben. Die von Emmerich und Scholl behandelten Schafe erlangen aber durch die Impfungen durchaus keine Immunität gegen die Streptokokkenkrankheit. Während der ganzen Behandlungsperiode leiden sie an den Eiterungen an den Injektionsstellen. Im Blute derselben kreisen Streptokokken. Das von derartig behandelten Tieren gewonnene Heilserum muss deswegen vor der Benutzung filtriert werden. Eklatante Heilerfolge durch die Behandlung mit solchem Heilserum sind nicht bekannt geworden. Wohl aber wird von schweren Erscheinungen, die sich im Verlaufe derselben einstellten, berichtet. Freymuth (27) teilt einen Fall mit, in dem die Frau eines mit Heilserum behandelten Krebskranken an Erysipel erkrankt sei. Keimfreie Filtration von Blutserum ist im Laboratorium sehr schwierig, fürdie grosse Praxis wohl kaum durchzuführen. Das von Pferden gewonnene Antistreptokokkenserum führt keine Bakterien mehr, hat nie derartige üble Folgen gezeitigt; die Verwendung desselben bei inoperablen bösartigen Geschwülsten wäre wohl gerechtfertigt.

Zur Erzielung eines Milzbrandserums impfte Marchoux (43) Kaninchen und Hammel nach dem Pasteurschen Verfahren. Nachdem sich die Tiere von den wiederholten Impfungen mit I und II Vaccin erholt haben, werden sie mit wiederholten subcutanen Injektionen von Milzbrandkulturen und Milzbrandblut in fortdauernd steigender Dose weiterbehandelt. Einzelne erhielten bis zu 300 ccm auf einmal. Intravenöse Injektionen sind gefährlicher wie gleich starke subcutane. Bei zwei Tieren, welche bei sehr weit getriebener Immunisierung doch nach einer allzu reichen Gabe zu Grunde gingen, konnten mikroskopisch keine Milzbrandbacillen nachgewiesen werden, dagegen gingen Kulturen an. 14 Tage bis 3 Wochen nach der letzten Impfung hat das Serum seinen höchsten Wert erreicht, nach 30 Tagen hat es wieder ab-

genommen. Es ist deswegen notwendig, Tiere, die wirksames Serum liefern sollen, fortdauernd in Behandlung zu halten. Serum eines Hammels, der im ganzen 1400 ccm virulenter Milzbrandkultur erhalten hatte, schützte ein zwei Kilo schweres Kaninchen in der Dosis von 1 ccm 24 Stunden vor der Impfung mit 1/4 ccm virulenter Milzbrandkultur. Die so vor der Infektion schutzgeimpften Tiere sind einer wiederholten Impfung stets erlegen. Die angegebenen Werte haben Giltigkeit bloss dann, wenn die beiden Einspritzungen unter die Haut gegeben sind. Bei Milzbrandimpfung am Ohre sind 3—5 ccm Heilserum, bei intraperitonealer mindestens 15 ccm notwendig; bei intravenöser gelang es, durch die Einspritzung von 20 ccm den Tod um drei Tage hinauszuschieben. Ein Meerschweinchen, welches 10 ccm Heilserum in die Bauchhöhle erhielt, überlebte die Infektion um 10 Tage. Von 24 Kaninchen, denen teilweise gleichzeitig die Bakterienkultur und das Serum injiziert worden, teilweise das Serum später gegeben wurde, sind 17 gestorben. Der Schutzeffekt des Serums ist am vierten Tage nach der Injektion geschwunden. Die Milzbrandbacillen werden durch Phagocyten aufgenommen und zerstört. Sporen aber widerstehen jedem Einflusse des Heilserums. Die Angaben Marachouxs werden voll bestätigt durch eine etwas früher bekannt gegebene Untersuchung Sclavos. Derselbe wandte genau das gleiche Impfverfahren an und erzielte auch die gleichen Resultate.

Maurice Raynaud hat im Jahre 1877 durch Injektion von 250 ccm Blute einer vor sechs Tagen vaccinierten Färse in die Blutbahn eines zweiten Tieres dieses immunisieren gekonnt. Ihm selber und auch Chauveau ist dies späterhin nicht mehr geglückt. Strauss, Chambon et Ménard haben diese Versuche im Jahre 1892 wiederholt. Erst durch ganz kolossale Mengen Blut (4—6 Kilogramm) gelang die Immunisierung. Beclère Chambon et Ménard (71) haben diese Versuche wieder aufgenommen. Sie konnten in dem Blutserum von vaccinierten Färsen immunisierende Eigenschaften nachweisen. Wird derartiges Serum kurz vor der Vaccination eingespritzt, so ist der Erfolg ein ganz eklatanter. Die darauffolgende Vaccination schlägt selten ganz fehl, meist hat sie nur ein teilweises Resultat. Subcutane Injektion der Lymphe ruft frühestens nach drei Tagen Andeutungen eines Impfschutzes hervor. Da also das Serum geimpfter Tiere den Impfschutz schneller überträgt als die Lymphe selber, so schliessen diese Autoren daraus, dass im Serum die Schutzstoffe an gleiche Substanzen gebunden seien wie bei den übrigen Heilserums. Der Impfschutz, den das Serum erzeugt, ist niemals ein vollständiger, er macht sich kenntlich darin, dass ein Teil der Impfstriche bei dem passiv immunisierten Tiere nicht angeht, dass die angegangenen Impfpusteln sich weniger kräftig entwickeln als bei nicht vorbehandelten Tieren, dass in den angegangenen Impfpusteln nur eine sehr schwache Vaccine entwickelt wird, die meist bei Übertragung auf andere Tiere oder Kinder keinen Impferfolg zeitigt. Zur passiven

Immunisierung mit dem Blutserum sind ganz kolossale Mengen (zwei Kilo Blut und mehr) notwendig. Es ist höchst auffällig, dass eine Krankheit, die einen so eklatanten und langdauernden Impfschutz verleiht, in der Blutflüssigkeit Schutzstoffe von sehr geringer Wertigkeit oder in sehr geringem Grade produziert, während andere Krankheiten, wie z. B. die Cholera, deren Immunität auf jeden Fall nur von sehr kurzer Dauer ist, im Blut Schutzstoffe in kolossaler Menge und von hoher Wertigkeit bilden. Mit dem Blutserum von vaccinierten Kühen wurden 17 Personen behandelt, angeblich mit gutem Erfolge. Eine Kranke erhielt im Verlaufe einer Stunde $1^1/_2$ l, ohne dass darauf irgend eine Störung im Befinden sich geltend machte. Wir können zu diesem Glücke nur gratulieren, nicht jeder wird gleichen Mut haben. Es ist durchaus keine gleichgültige Sache, einem Menschen soviel Blutserum eines Tieres einzuspritzen. Für jedes Tier ist ein fremdes Serum eine aggressive Flüssigkeit. Bemüht sich ja doch Behring nur aus diesem Grunde, den Antitoxinwert seines Diphtherieserums immer höher zu steigern, sodass das zur wirksamen Behandlung notwendige Quantum in einer möglichst geringen Menge Blutserum enthalten sei. Denn jene unliebsamen Erscheinungen, Erytheme, Gliederschmerzen, die, wenn auch selten, so doch gelegentlich nach der Heilserum-Injektion auftreten, kommen der Wirkung des fremden Serums, nicht der des Antitoxines zu. Beumer und Peiper (9) sowie Rembold (65) haben ähnliche Versuche angestellt mit negativem Resultate; sie haben höchstens 100 ccm Blutserum, also viel zu wenig, eingespritzt.

Landmann (40) hat Heilversuche mit dem Blute von Personen, welche Variola resp. Vaccina überstanden hatten, ausgeführt ohne Erfolg. Auch er hat nur geringe Mengen eingespritzt.

Die Angaben von Babes und Proca (3), Boinet (11), Maragliano (42) und Niemann (52) über Herstellung und Wirkung eines Tuberkuloseheilserums erfordern heute noch keine ausführliche Auseinandersetzung.

Gabritchewsky (24) hat beim Rekurrensfieber im Blute bakterieide Eigenschaften entstehen sehen. Unter dem Einflusse derselben quellen die Spirillen auf, werden unbeweglich, gehen aber nicht vollständig zu Grunde; in diesem Zustande herabgesetzter Lebensenergie werden sie erst von den Phagocyten aufgenommen. Das Wiedererscheinen der Spirillen nach dem ersten Anfalle wird von Gabritchewsky in Zusammenhang gebracht mit resistenteren Sporenkeimen der Spirillen, deren Anwesenheit er für durchaus unbestreitbar hält, obgleich noch niemand sie gesehen habe. Mit jedem neuen Anfalle wird die Menge der Schutzstoffe grösser, infolgedessen jeder weitere Fieberanfall von kürzerer, jede fieberfreie Periode von längerer Dauer. Die baktericiden Eigenschaften des Blutes, welche während und nach dem Anfalle im Blute sich zeigen, haben sehr viel Ähnlichkeit mit denen, wie sie Pfeiffer nach Cholera und Typhus entstehen sieht; vor allen Dingen sind sie durchaus spezifisch. Mit solchem Serum giebt Gabrit-

chewsky an, einen Heilerfolg erzielt zu haben. Es sei hier nur erwähnt, dass Metschnikoff, der gerade das Rekurrensfieber als einen typischen Beweis für seine Phagocytentheorie hält, Widerspruch gegen diese Auffassung erhoben hat.

In üblicher Weise haben Yersin, Calmette und Borel (79) bei Pferden ein Heilserum gegen die Pest darzustellen vermocht, von dessen Anwendung sie sich guten Erfolg versprechen. In schwungvoller Weise schildert Yersin die wunderbare Heilung eines jungen Chinesen, der an Pest erkrankt und schon aufgegeben war. Jüngere Nachrichten aus Bombay lauten weniger günstig.

Calmette (15), Fraser (21), Phisalix et Bertrand (62) haben in der üblichen Weise Tiere gegen Schlangengift immunisiert und in dem Blutserum dieser Tiere Heilwirkung konstatiert. Calmette giebt an, dass die Gifte der verschiedenen Schlangen aus den verschiedensten Weltteilen nicht ihrer Art nach verschieden seien, sondern dass es sich bei allen diesen Tieren um ein und dasselbe Gift handelt, welches nur der Menge nach verschieden sei. Deswegen ist es auch möglich, durch Immunisierung von Tieren mit nur einem Gifte ein Serum zu erzeugen, welches gegen alle wirkt. Das Calmettesche Serum ist auch schon mit Erfolg bei gebissenen Menschen angewandt worden. Fraser ist zu denselben Resultaten gekommen. Phisalix et Bertrand fanden, dass das Blut von Giftschlangen auch giftig sei. Dieses Gift ist aber von dem in den Giftdrüsen enthaltenen verschieden, weil es durch Erwärmen auf 60° zerstört wird. Nach dem Zerstören dieses Giftes übt das Schlangenserum antitoxische Wirkung aus. Diese antitoxische Wirkung ist jedoch eine natürliche, wie sie auch sehr vielen anderen Blutarten zukommt.

Sehr interessante Studien über die Immunität teilt Wassermann (76) mit. Man kann Tiere sowohl mit lebender Kultur als auch mit dem Gifte des Bacillus pyocyaneus immunisieren. Meerschweinchen, welche die 20fache tödliche Kultur überstanden haben, gehen an der Einspritzung der Giftdosis typisch zu Grunde. Die mit dem Gifte behandelten Tiere dagegen sind gleichzeitig gegen die Wirkung der Bakterien und die des Giftes geschützt. Eine Ziege wurde zuerst mit Gift in steigender Dosis, dann nachdem die einmalige Dosis bis auf 120 ccm gestiegen war, eine längere Zeit täglich mit Gift in sehr viel geringerer Dosis (20 ccm) behandelt. Solange das Gift in stets gesteigerter Dosis gegeben ward, nahm der antitoxische und baktericide Wert des Serums zu; bei der Weiterimpfung mit stets gleichbleibenden Dosen Gift nahm antitoxischer und baktericider Schutz ab. Die Immunisierung wurde dann unterbrochen und nach 2 Monaten mit lebenden Bakterien wieder fortgesetzt. Der baktericide Schutz nahm nunmehr fortdauernd zu, der antitoxische blieb ebenso unverändert minderwertig. Der antitoxische Schutzkörper im Blute muss von dem baktericiden verschieden sein, obgleich beide gegenüber dem Erhitzen und

chemischen Einwirkungen sich vollständig identisch verhalten, da ihre Zu- und Abnahme im Serum unabhängig von einander erfolgt. Der bakterieide Schutz des Serums kommt viel leichter zustande als der antitoxische. Von demselben Serum, das in der Dosis von 0,01 gegenüber 10 ccm lebender Kultur, d. h. der 20fach tödlichen Dosis schützt, ist 1 ccm, demnach 100 mal so viel Substanz nötig, um gegen 1,0 ccm Gift, die 4fach tödliche Menge zu schützen. Im übrigen gelten für die Pyocyaneusbacillen gegenüber dem Immun-Serum dieselben Regeln, wie für die Cholerabacillen. Die Auflösung der Bacillen in der Bauchhöhle erfolgt in der gleichen Weise, wie sie Pfeiffer angegeben. Das Schutzserum wirkt nur auf eine beschränkte Menge lebender Bakterien, geht die gereichte Dosis darüber hinaus, so geht das Tier zu Grunde, obgleich Schutzkörper im Organismus noch vorhanden sind. Bei der Mischung von Pyocyaneustoxin und Antitoxin bleibt das Gift vollständig erhalten; denn nach Erwärmen, wodurch das Antitoxin zerstört wird, wirkt das in der Mischung enthaltene Toxin in gleicher Weise wie auch sonst im freien Zustande [1]). Das Gift wird erst im Organismus zerstört. Beim Pyocyaneus wirkt also das Antitoxin nicht direkt auf das Toxin ein, sondern erst nach Vermittelung des lebenden Organismus wird das Antitoxin in der Weise geändert, dass es nunmehr die Wirkung des Toxins aufhebt.

Weniger glücklich ist Voges (74) gewesen, Tiere gegen die Bakterien der hämorrhagischen Septikämie zu immunisieren. Zu diesen Immunisierungsversuchen verwandte er die Methoden, welche von Behring und Pfeiffer ausgearbeitet sind. Er konstatierte vor allem, dass das Serum von ganz normalen nicht vorbehandelten Tieren ausgesprochen bakterieide und antitoxische Wirkung gegenüber den Bakterien der hämorrhagischen Septikämie ausübt. Auf keine Art der Immunisierung, weder durch Gift noch mit lebenden Bakterien gelang es Voges, Meerschweinchen oder Kaninchen gegen die auch für Kontrolltiere tödliche Dosis zu immunisieren. Das Resultat unendlicher Bemühungen Voges ist, dass es mit keiner der von ihm benutzten Methoden (Behring und Pfeiffer) eine echte, andauernde Immunität bei den verschiedensten Tiergattungen hervorzurufen gelang. Dieses Resultat ist um so verwundersamer, als Pasteur vor nunmehr 18 Jahren gerade mit einem Bakterium aus dieser Gruppe die ersten Erfolge auf dem Gebiete der Immunisierung erzielt hat.

Sind die Schutzstoffe des Blutes durchaus spezifischer Natur, d. h. richten sie sich ausschliesslich gegen die Bakterienart, die zur Immunisierung verwandt wurde? diese Frage ist vielfach aufgestellt worden. Behring, Pfeiffer und ihre Mitarbeiter haben diese Frage bejaht, die französische Richtung (Roux, Metschnikoff etc.) hält den erworbenen Impfschutz für eine mehr allgemeine Eigenschaft. Ehrlich hat schon in seinen für

[1]) Vergl. Seite 120.

die Entwickelung der Immunitätslehre so wichtigen Studien über Immunisierung gegen Abrin und Ricin, darauf hingewiesen, dass Abrin auch gegen Robin immunisiere. Das Blutserum von ganz gesunden Menschen und Tieren verleiht sehr häufig energischen Schutz gegen die Impfung mit allen möglichen Bakterien. (Zahlreiche Beispiele sind hierfür angeführt worden.) Pfeiffer nennt diese Erscheinung Resistenz und will sie scharf von der echten Immunität trennen. Fischl und v. Wunschheim (19) fanden bei Neugeborenen (unter 82 Fällen 68 mal), dass ihr Blutserum antitoxisch auf Diphtheriebacillen wirkt. Das Serum eines Neugeborenen von 3000 g Gewicht repräsentiert einen Schutzwert von 20 Normalantitoxineinheiten. Marmorek (46) hat Pferde, die schon gegen Diphtherie immunisiert waren, gegen Streptokokken schutzgeimpft, in der Absicht, ein Heilserum, das sowohl gegen Diphtherie wie gegen die Streptokokkeninfektion wirkt, zu erzeugen. Diese Tiere reagierten gegen die gleiche Dosis Streptokokken viel weniger wie nicht vorbehandelte Tiere. Kaninchen, welche gegen Wut hochgradig immunisiert, sind damit auch gegen Schlangengift widerstandsfähig. Tiere, welche gegen Milzbrand oder Tetanus immunisiert sind, liefern ein gegen Schlangengift antitoxisches Serum. Normales Rinderserum, Antitetanus-, Antidiphtherie-, Anticholera-Serum besitzen ausgesprochen präventive Schutzwirkung gegen Abrin. Löffler und Abel (41) haben kürzlich konstatiert, dass die gegen den Bacillus coli communis immunisierten Tiere ein Serum haben, das auch gegen erhöhte Dosen von Typhusbakterien Impfschutz verleiht. In diesem Verhalten erkennt Löffler den Ausdruck einer Stammverwandtschaft.

Wenige Forscher haben diesmal der Frage, ob auch durch Behandlung mit anderen Substanzen eine Immunität zu erzielen ist, ihre Aufmerksamkeit geschenkt. Rummo (66) will Meerschweinchen durch fortgesetzte Gaben von Strychnin sowohl gegen dieses als auch gegen Tetanus immunisiert haben. Eine sehr interessante Mitteilung zu dieser Frage veröffentlicht Pick (64). Zur Ernährung luetischer Kinder verwendet Pick eine Milch mit Jodkaliumzusatz. Da das Jodkalium in die Milch übergeht, so werden Milchkühe damit behandelt. In einer Molkerei von 68 Kühen erhielten 2 täglich, während 8 resp. 10 Wochen hindurch 12 g Jodkalium. In diesem Stalle brach die Maul- und Klauenseuche aus; sämtlichen nicht sofort erkrankten Tieren wurde das Maul mit Lappen, die mit Mundschleim der erkrankten beschmiert waren, ausgewaschen. Alle erkrankten an Maul- und Klauenseuche, nur die beiden Jodtiere blieben gesund. Diese Beobachtung verdient entschieden eine genaue Nachprüfung.

Freund, Gross und Jellinek (22) finden, dass der Vorgang der Immunisierung im Blute eine grosse Ähnlichkeit mit der Gerinnung habe. In beiden Fällen hat sich die eminente Bedeutung der gelösten Salze, sowie die vernichtende Wirkung des Erhitzens auf 56° C. gezeigt; in beiden Fällen erschien es naheliegend, anzunehmen, dass im Organismus ein inaktives Material vor-

gebildet sei, das durch bestimmte Reize, seien dieselben chemischer oder physikalischer Natur, sich in zwei Körper von entgegengesetzten aktiven Eigenschaften spaltet, die entweder als solche oder in neue Verbindungen, hier gerinnungshemmend und gerinnungserzeugend, dort toxisch und antitoxisch wirken, um unter geeigneten Verhältnissen wieder zu dem ursprünglichen neutralen Körper zusammenzutreten. Durch gleichzeitige Darreichung von gerinnungshemmenden (Nucleohiston etc.) Substanzen gelingt es, diphtherieinfizierte Tiere am Leben zu erhalten. Diese Substanzen scheinen also eine ähnliche Wirkung auszuüben, wie das Heilserum. Diese Resultate sprechen auch für die Annahme, dass zwischen dem Vorgange der Gerinnung und passiven Immunisierung nahe Beziehungen bestehen.

Kurz erwähnt sei noch, dass die Resultate der Ehrlichschen Untersuchungen über die Vererbung der Immunität durch die Untersuchungen Vaillards (72) und Wernickes (77) bestätigt wurden.

4. Spezielle Mykopathologie.

A. DURCH KOKKEN VERURSACHTE KRANKHEITEN.

a) Gonokokken.

Von

J. Schäffer, Breslau.

Litteratur.

1. Ahlfeld, Gonorrhoische Entzündung der Mundschleimhaut. Demonstration im ärztl. Verein zu Marburg. Juli 1896. Berl. klin. Wochenschr. 1896. Nr. 42.
2. Ch. Audry, Sur les folliculites lymphatiques du prépuce au cours de la blennorrhagie. Ann. de dermatologie. 1896. Nr. 4. Avril.
3. Th. Baer, a) Über die Rektalgonorrhoe der Frauen. Deutsch. med. Wochenschr. 1896. Nr. 8.
   b) Beiträge zur Lehre von der weiblichen Rektalgonorrhoe. Arbeiten aus dem städt. Krankenhause zu Frankfurt a. M. Festschr. zur 68. Naturforscherversammlung. 1896.
4. Bar, Rhumatisme blennorrhagique et puerpéralité. Presse méd. Nov. 1895.
5. J. Barrié, Meningo-Myelitis gonorrhoica. Thèse de Paris. 1895.
6. Bröse, Über die diffuse gonorrhoische Peritonitis. Berl. klin. Wochenschr. 1896. Nr. 35. Diskussion: A. Baginski.
7. O. Bujwid, Gonokokkus als Ursache pyämischer Abscesse. Centralbl. f. Bakt. Bd. 18. Nr. 14 u. 15. 1895.
8. E. Bumm, Gonorrhoe-Debatte. Naturforscher-Versammlung Frankfurt a. M. 1896. Ref. Centralbl. f. Gyn. 1896. Nr. 50.
9. F. J. Mc. Cann, The fluid contained in ovarian cysts as a medium for the cultivation of the gonococcus and other microorganismes. The Lancet. May 1896.
10. P. Colombini, Bakteriol. u. experiment. Untersuchungen an einem Falle von Harnröhrentripper mit Gelenk- und Hautaffektionen. Monatshefte f. prakt. Dermatologie. Bd. 21. H. 11 u. Journ. d. malad. cut. et syphilit. Bd. VII. Oct. 1895.
11. Derselbe, Sulla reazione del pus blenorragico e della mucosa uretrale. Giorn. intern. d. Sc. med. Vol. XVIII. 1896.
12. Czaplewski, Bemerkungen zur Gramschen Methode der Bakterienfärbung. Eine zweckmässige Nachfärbung zur Gramschen Methode. Hygien. Rundsch. 1896. Nr. 21.
13. Dauber u. Borst, Maligne Endokarditis im Anschluss an Gonorrhoe. Deutsch. Arch. f. klin. Md. Bd. 56. H. 3 u. 4.

14. H. Fehling, Die Bedeutung der Gonorrhoe für Schwangerschaft, Geburt u. Wochenbett. Münch. med. Wochenschr. 1895. Nr. 40.
15. E. Finger, Über Prostatitis blennorrhagica. Nebst Bemerkungen zur Pathologie und Therapie der Blennorrhoe im allgemeinen. Wien. med. Wochenschr. 1895. Nr. 14.
16. Finger, Ghon u. Schlagenhaufer, Ein weiterer Beitrag zur Biologie des Gonokokkus und zur pathol. Anatomie des gonorrhoischen Prozesses. Über Endokarditis, Arthritis, Prostatitis follicularis gonorrhoica. Arch f. Dermat. Bd. 33. 1895.
17. Fischer, Demonstration von Gonokokkenkulturen. Physiol. Verein in Kiel. Juli 1895.
18. Fischer, Über Kindergonorrhoe. Deutsche med. Wochenschr. 1895. Nr. 51.
19. P. Fürbringer, Tötliche Cerebrospinalmeningitis und akute Gonorrhoe. Deutsch. med. Wochenschr. 1896. Nr. 27.
20. Gastou, Rhumatisme noueux blennorrhagique. Soc. franc. de dermat. Jan. 1895. Ann. de dermat. et de syphiligraphie. 1895. Cah. 1.
21. Gaucher, Sergent et Claude, De la stérilité du pus du bubon blennorrhagique. Soc. de dermatol. et de syphiligr. Juillet 1895. Ann. de dermat. et de syphiligr. 1895. p. 671.
22. Gouget, Phlébite blennorrhagique. Presse méd. Dec. 1895. Nr. 64.
23. V. Griffon, Arthrites suppurées à gonocoques chez un nouveau-né. Presse méd. Févr. 1896. Nr. 15.
24. C. Hamburger, Kasuistische Beiträge zur Lehre des gonorrhoischen Rheumatismus. Inaug.-Diss. Breslau 1895.
25. Hammer, Beitrag zur Kultur des Gonokokkus. Deutsch. med. Wochenschr. 1895. Nr. 51.
26. Haushalter, Un cas de rhumatisme blennorrhagique chez le nouveau-né; gonocoque dans le liquide articulaire. La méd. moderne. 1895.
27. H. Heiman, A clinical and bacteriological study of the Gonococcus (Neisser) as found in the male urethra and in the vulvo-vaginal tract of children. Med. Record Juni 1895 u. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1896. Bd. 34.
28. J. Heller, Über experimentelle Blennorrhoe im Auge neugeborener Kaninchen sowie Erfahrungen über die Kultur des Gonokokkus. Vortr. in d. Berl. med. Gesellsch. Juli 1896. Charité-Annalen XXI. Jahrgang.
29. v. Hibler, Über das konstante Vorkommen von Spaltpilzeinschlüssen in den Zellen bei Eiterungsprozessen des Menschen, nebst experimentellen Beiträgen zur Kenntnis und diagnostischen Bedeutung solcher Befunde. Centralbl. f. Bakt. Bd. 19. Nr. 2/3 u. 4/5. 1896.
30. A. Hijmans van den Bergh, Über das Verhalten des Gonokokkus zur Gramschen Färbemethode. Centralbl. f. Bakt. Bd. 20. Nr. 22 u. 23. 1896.
31. Hochmann, Subcutaner Gonokokkenabscess am linken Ellbogen. Deutsch. med. Wochenschrift. 1895. Nr. 51.
32. J. Jadassohn, Superinfektion und Immunität bei Gonorrhoe. Schles. Gesellsch. f. vaterl. Kultur. Februar 1896.
33. Derselbe, Die Reaktion im Lumen der Harnröhre. 5. Abschn. d. Urolog. Beitr. Arch. f. Dermatol. u. Syphil. Bd. 34. 1896.
34. E. Jeanselme, Troubles trophiques dans la blennorrhagie. Ann. de dermatol. et de syphil. 1895. p. 525 und Presse méd. de Paris. Dec. 1895.
35. Jullien, a) Considérations à propos de la blennorrhagie ano-rectale chez la femme. Festschr. f. G. Lewin, Berlin 1896.
b) Blennorrhagie ano-rectale. X. Congr. franç. de chirurg. — Gaz. hebdomad. de méd. et de chirurg. Oct. 1896.
36. Derselbe, L'ulcération blennorrhagique. Soc. de chirurg. de Paris. Mai 1896.
37. Rudolf Keller, Über einen Fall von maligner Endokarditis an den Klappen der Art. pulmonalis nach Gonorrhoe. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 57.
38. F. Kiefer, Bakteriolog. Studien zur Frage der weibl. Gonorrhoe. Beiträge zur Geburtshülfe u. Gynäkologie. Festschr. f. A. Martin. 1895.
39. Derselbe, Diskussion in der Gesellschaft f. Geburtshülfe und Gynäkologie zu Berlin April 1896. Centralbl. f. Gynäk. 1896. Nr. 23.
40. Derselbe, Eigenbewegung der Gonokokken. Berl. klin. Wochenschr. 1896.

41. Derselbe, Zur Differentialdiagnose des Erregers der epidemischen Cerebrospinalmeningitis und der Gonorrhoe. Berl. klin. Wochenschr. 1896. Nr. 28.
42. G. Klein, Die Gonorrhoe des Weibes. 1896 u. Münch. med. Wochenschr. 1895. Nr. 23/24.
43. König, Über gonorrhoische Gelenkentzündung. Deutsch. med. Wochenschr. 1896. Nr. 47 und Diskussion zu diesem Vortrage in der freien Vereinigung der Chirurgen Berlins. Juli 1896: Nasse u. G. Lewin. Deutsche med. Wochenschr. 1896. Nr. 32.
44. Lazarus, Postikuslähmung bei Gonorrhoe. Arch. f. Laryng. u. Rhinol. Bd. 5. 1896.
45. Lefour et Fieux, Arthrite blennorrhagique et puerpéralité. Revue obstétricale internat. 1896. Nr. 12.
46. E. Leyden, Über die inneren Metastasen der Gonorrhoe. Berl. dermatol. Vereinigung. Nov. 1895 und Dermatol. Zeitschr. von Lassar. Bd. III. H. 1. 1896.
47. A. Lindholm, Un cas de cystite gonorrhoique. Finska Läkaresläldskapets Handlingar. Oct. 1896. Ref. Journ. des malad. cutan. et syphilit. Dec. 1896.
48. Madlener, Über Metritis gonorrhoica. Centralbl. f. Gynäk. 1895. S. 1313.
49. Malherbe, Deux cas d'arthrite blennorrhagique suppurée. Ann. des malad. des organes genit-urin. Oct. 1896.
50. Mendelsohn, Über blennorrhoische Pyelonephritis. Berl. klin. Wochenschr. 1896. Nr. 14.
51. Michaelis, Über einen neuen Fall von Endocarditis gonorrhoica. Zeitschr. f. klin. Med. 1896. Bd. 29. H. 5 u. 6.
52. Moore, Eigenbewegung von Gonokokken. Berl. med. Gesellsch. Dezemb. 1895.
53. J. A. Murray, Gonorrhoea of the Rectum. Med. News. March 1896.
54. H. Temple Mursell, A case of suppurative parotitis following upon Gonorrhoea. British med. Journ. Nr. 1831. Févr. 1896.
55. Nastjukoff, Über Nährböden aus Eigelb für Bakterienkulturen. Wratsch 1883. Nr. 33 u. 34. Ref. Centralbl. f. Bakt. 1895. Bd. XVII.
56. Neisser, Forensische Gonorrhoefragen. Ärztl. Sachverständigen-Ztg. 1895. Nr. 12.
57. Derselbe, Über die Bedeutung der Gonokokken für Diagnose und Therapie der weibl. Gonorrhoe. Ref. auf d. 68. Naturf.-Vers. zu Frankf. a. M. 1896 und Diskussion.
58. Nicolaysen, Kulturen von Gonokokken. Hosp. Tid. 1896.
59. Noguès, De la température dans la blennorrhagie aiguë. Ann. d. malad. d. organes génito-urin. Mai 1895.
60. R. Petit et G. Pichevin, Adénite cervicale suppurée à gonocoque. Ann. d. malad. cutan. et syphil. Juillet 1896.
61. C. Pezzolli, Zur Histologie des gonorrhoischen Eiters. Arch. f. Dermatol. und Syphilis. 1896. Bd. 34.
62. Pichevin, Localisation du gonocoque etc. Soc. obst. et gyn. de Paris. Journ. d. malad. cutan. et syphilit. Nov. 1896.
63. Pick u. Jacobsohn, Eine neue Methode zur Färbung der Bakterien, insbesondere des Gonokokkus Neisser im Trockenpräparat. Berl. klin. Wochenschr. 1896. Nr. 36.
64. Pitruzella, Contributo allo studio delle manifestazioni a distanza dell' infezione blenorragica. Giornale italiano delle malatti veneree della pelle. 1895. H. 1.
65. W. R. Pryor, Latent gonorrhoea in Woman. Journ. of cutan. and genito-urinary Diseases. March 1895.
66. Respighi, Reperto del gonococco nell' essudato articolare in un caso di poliartrite blenorragica acuta. Bolletino della Società medica Pisana. 1895. Fasc. 2.
67. Róna, Über blennorrhoisches Fieber. Ungarische k. Gesellschaft d. Ärzte in Budapest. Februar 1896. Monatsh. f. prakt. Dermatol. 1897. Nr. 6.
68. Rouanet: Recherches sur le sang, l'urée et la temperature au cours de la blennorrhagie. Journ. d. malad. cutan. et syphilit. 1895.
69. Routier, Orchite blennorrhagique suppurée; présence du gonocoque dans le pus. Méd. mod. Juillet 1895. Ref. Ann. d. malad. des organes génito-urin. 1895.
70. Sänger, Über residuale Gonorrhoe. Ref. auf der 68. Naturf.-Vers. zu Frankf. a. M. 1896.
71. J. Schäffer, Demonstration von Gonokokken auf verschiedenen Nährböden. Verhandl. d. V. Kongr. d. Deutsch. dermatol. Gesellsch. zu Graz 1895.

72. Derselbe, Über Desinfektionsversuche an Gonokokken. Fortschr. d. Med. 1896. Nr. 5.
73. Derselbe, Über eine neue Bakterienfärbung und ihre spezielle Verwertung bei Gonokokken. Verhandl. d. V. Kongr. d. Deutsch. dermatol. Gesellsch. z. Graz. 1895.
74. E. Schanz, Über gonorrhoische Exantheme. Dissertat. Bonn 1895.
75. Marcel Sée, Le Gonocoque. Felix Alcan. Paris 1896.
76. Seifert, Tendovaginitis gonorrhoica. Beitrag zur Lehre von der Gonorrhoe des Kindesalters. Jahrb. f. Kinderheilk. 1896. Bd. 42. H. 1.
77. G. Singer, Über Gonokokkenpyämie. Wien. klin. Rundsch. 1896. Nr. 2.
78. Steinschneider u. Schäffer, Zur Biologie der Gonokokken. Berl. klin. Wochenschr. 1895. Nr. 45.
79. Thayer and Blumer, Ulcerative Endocarditis due to the Gonococcus; gonorrhoeal septicaemie. Bull. of the John Hopkins Hospital. 1896.
80. R. W. Taylor, Gonorrhoea in the female. American Association of genito-urinary surgeons und Diskussion: Dr. Palmer. Journ. of cut. and genito-urinary diseases. Vol. XIII. Nr. 7. 1875.
81. A. Veillon et J. Hallé, Étude bactériologique des Vulvo-vaginitides chez les petites filles et du conduit vulvo-vaginal à l'état sein. Arch. d. Méd. exper. T. III. Nr. 3. 1896.
82. F. Vorbach, Eosinophile Zellen bei Gonorrhoe. Inaug.-Diss. Würzburg 1895.
83. Ed. Welander, Beiträge zur Frage der Übertragung der Gonokokken bei Augenblennorrhoe. Wien. klin. Wochenschr. 1896. Nr. 52.
84. E. Wertheim, Über Blasengonorrhoe. Zeitschr. f. Geburtshülfe u. Gynäkol. Bd. 35.
85. Derselbe, Über Uterusgonorrhoe. Versamml. d. Deutsch. Gesellsch. f. Gynäkol. Juni 1895. Ref. Centralbl. f. Gynäkol. 1895.
86. Derselbe, Zur Frankfurter Gonorrhoe-Debatte. Centralbl. f. Gynäkol. 1896. Nr. 48.
87. W. Hale White, Gonorrhoeal malignant Endocarditis. The Lancet 1896.
88. Winterberg, Zwei Fälle von ulcerativer Endokarditis in direktem Anschluss an spezifische Urethritis. Festschr. z. 25jähr. Jubil. d. Vereins Deutsch. Ärzte in S. Franzisco. Ref. im Centralbl. f. Gynäk. 1895.
89. Wittkowski, Demonstration in der Gesellsch. f. Geburtshülfe u. Gynäkol. zu Berlin. Mai 1896. Zeitschr. f. Geburtsh. und Gynäkol. Bd. 35. H. 1. 1896.
90. Wright, On the cultivation of the Gonococcus from Cases of Gonorrhoea, Ophthalmia purulenta and Pyosalpinx. The American Journ. of the Medical Scienc. Febr. 1895.
91. J. Zawadzky u. L. E. Bregmann, Endocarditis blennorrhoica mit Embolie der Art. fossae Sylvii, centralen Schmerzen und Ödem. Wien. med. Wochenschr. 1896. Nr. 8.

Unter der grossen Anzahl von Arbeiten, die in den Berichtsjahren 1895 und 1896 über Gonokokken und gonorrhoische Erkrankungen erschienen, können in dem folgenden Bericht zahlreiche Mitteilungen Berücksichtigung nicht finden, einmal weil sie sich nur auf klinische Beobachtungen beziehen; ferner aber weil die als gonorrhoisch angenommenen Erkrankungen als solche mit Sicherheit nicht anerkannt werden können, indem die bakteriologische Untersuchung ganz fehlt oder zu unvollständig ist, als dass sie die Gonokokken-Natur der fraglichen Mikroorganismen erwiesen oder auch nur wahrscheinlich gemacht hätte.

Hinsichtlich des mikroskopischen Verhaltens der Gonokokken ist eine Mitteilung Moores (52) zu erwähnen, der an den Präparaten von Gonorrhoe-Eiter Bewegung der Kokken beobachtet zu haben glaubt. In der auf die Demonstration folgenden Diskussion tritt Kiefer (40) wohl mit Recht dieser Ansicht entgegen und glaubt, dass eine Verwechselung mit den neutrophilen

Granulationen vorliege, an denen bei Kochsalzzusatz Bewegung zu beobachten sei. In der Kultur ist keine Bewegung zu konstatieren.

Die Bedeutung der Gramschen Färbung für die Diagnose der Gonokokken wird fast von allen Autoren anerkannt, indessen behauptet v. Hibler (29), dass bei Ausstrichpräparaten von frischem Trippereiter, der nach Zusatz von Harn oder physiologischer Kochsalzlösung behufs Feuchterhaltung 10—20 Stunden gestanden hatte, die Gramsche Reaktion sehr ungleichmässig ausfiel, und glaubt daher, dass die morphologischen und tinktoriellen Eigenschaften zur Diagnose der Gonokokken nicht ausreichen. A. Hijmans van den Bergh (30), verlangt, dass bei der Farbenreaktion ein grösserer Wert auf die Konzentration der Anilinwassergentianaviolett-Lösung gelegt wird und die Entfärbung mit absolutem Alkohol mindestens $2^{1}/_{2}$ Minuten vorgenommen werden muss, im Gegensatz zu Hoppe und Kiefer, die bereits nach 15—20 Sekunden stets Entfärbung eintreten sahen. Statt Anilinwassergentianaviolett empfiehlt Czaplewski der besseren Haltbarkeit wegen Karbolgentianaviolett und zur Nachfärbung eine verdünnte Karbolglycerinfuchsinlösung zu verwenden, die in der That recht gute Kontrastbilder giebt. Im übrigen sei bemerkt, dass nach den Erfahrungen an der Breslauer Dermatologischen Klinik die Gramsche Färbung bei richtiger Ausführung in der überaus grossen Mehrzahl der Fälle (nach Steinschneiders Untersuchungen etwa 95 %) zur Unterscheidung der übrigen Urethraldiplokokken vollständig ausreicht.

Zur Auffindung spärlicher Gonokokken empfiehlt Schäffer (73) eine Doppelfärbung mit verdünntem Karbolfuchsin und einer schwachen Äthylendiamin-Methylenblaulösung, wobei die Mikroorganismen sich viel intensiver als sämtliche Zellelemente färben und vom Kern nicht optisch gedeckt werden können. Auch können solche Gonokoken, die bereits an Färbbarkeit eingebüsst haben, durch diese Methode noch nachgewiesen werden; so ergab die Färbung von zwölf Monate lang angetrocknetem gonorrhoischen Eiter noch sehr deutliche Bilder, so dass alle zur Diagnose notwendigen morphologischen Einzelheiten noch vollständig erkennbar waren. Eine ähnliche Doppelfärbung, bei der gleichfalls eine Verdeckung der Gonokokken durch die Kerne vermieden werden soll, erreichen Pick und Jacobson (63) durch ein Gemisch zweier basischer Anilinfarbstoffe[1]) am besten von Fuchsin und Methylenblau; bei ganz kurzer Färbung 8—10 Sekunden werden die Gonokokken tiefblau, Zellkerne hellblau, das Protoplasma fuchsinfarben.

[1]) Das gleiche Prinzip, mit Hülfe eines Gemisches von Anilinfarben Doppelfärbung von Bakterien und Zellelementen zu erreichen, hat allerdings vorher bereits v. Sehlen (zuletzt auf dem Dermatologen-Kongress in Breslau 1894) angegeben. Als besonders geeignet (für Gonokokken-Präparate) empfahl er Karbolfuchsin, Methylgrün, dem er auch Methylenblau zusetzt.

Auf die Kultivierung der Gonokokken, die ja trotz vieler Fortschritte in der Technik noch mit mancherlei Schwierigkeiten verknüpft ist, beziehen sich eine grosse Anzahl von Arbeiten. Zum Teil stellen dieselben nur Nachprüfungen der bisher angegebenen Methoden dar, so die Mitteilungen von Nicolaysen (58), Mc. Cann (9) und Wright (90), welche Gonokokken auf Urin-Serum-Pepton-Agar, auf Pleuritisflüssigkeit, resp. auf Ovarialcysteninhalt mit Agar züchteten. Fischer (17) demonstrierte Kulturen auf Pfeifferschem Blutagar und auch solche auf schwach alkalischem Hämatogenagar[1]). Die Angaben Turros, der in saurem Urin Gonokokken gezüchtet zu haben behauptete, wurden von mehreren Autoren — wie von vornherein zu erwarten stand — als irrtümlich erwiesen, unter anderem auch in einer ausführlichen Arbeit von H. Heiman (27). — Fingers Urin-Agar hält dieser Autor für ein günstiges Medium zu Kulturanlagen, aber ungeeignet für die Weiterimpfung: in einer seiner Schlussfolgerungen stellt er den Nährboden jedoch als kein ideales Kulturmedium hin. Hinsichtlich dieses Punktes divergieren die Ansichten der einzelnen Autoren ausserordentlich; während die einen über günstige Ergebnisse berichten, haben andere nur vereinzelte oder aber gar keine positiven Resultate erzielt, unter anderen auch Kiefer (38), Steinschneider und Schäfter (78). Von neuen für die Gonokokken-Züchtung empfohlenen Nährböden ist zu erwähnen der Kiefersche Nährboden, der aus $3^1/_2$ % Agar 5 % Pepton, 2 % Glycerin und 0,3 % Kochsalz zu gleichen Teilen mit (vorher fraktioniert sterilisierter) Ascitesflüssigkeit besteht. Der Nährboden, der von mehreren Autoren als vorteilhaft befunden wurde, besitzt eine sehr gute Konsistenz und hat ferner den Vorzug vor dem Serum-Agar, dass die Ascitesflüssigkeit sicher leichter in grosser Menge beschafft werden kann als das Serum. Ausserordentlich üppiges Wachstum beobachtete Schäffer (71) auf einem Nährboden von einem Teil Ascitesflüssigkeit (oder einer anderen serösen Flüssigkeit) mit zwei Teilen Milz-Agar (gewöhnliches Agar, bei dem statt Fleisch Rindermilz verwandt wurde); allerdings verloren die Mikroorganismen gewöhnlich schon nach drei Tagen die Überimpfbarkeit. Hammer (25) empfiehlt als geeignetes Medium Agar mit stark eiweisshaltigem, möglichst keimfrei aufgefangenem und fraktioniert sterilisiertem Urin. Die Kulturen sollen noch reichlicher als auf dem Wertheimschen Nährboden angehen. Endlich wurde auch Eigelb-Nährboden für die Aufzucht der Gonokokken empfohlen. Nachdem Nastjukoff (55) bereits im Jahre 1893 auf Eigelb, das mit Ätznatronlösung gekocht, filtriert und mit Agar versetzt wurde, vortreffliches Wachstum von verschiedenen pathogenen Mikroorganismen und auch von Gonokokken gesehen hatte, berichtet jüngst Marcel Sée in seinem ausführlichen und erschöpfenden Werk über den Gonokokkus über diesbezüglich positive Versuche. Er hat die Methode Nastjukoffs vereinfacht und

1) Auf letzterem haben wir bisher keine Gonokokken-Kulturen erhalten können.

verwendet eine mit Wasser zubereitete Eigelblösung nach dem Absetzen zur Bereitung des Nährbodens. Er giebt in seiner Arbeit typische Abbildungen einer dritten und achten Generation der auf „gélose-(alcaline)jaune d'oeuf" gewachsenen Gonokokken-Kolonien.

Mit Bezug auf die Reaktion des Gonokokken-Nährbodens geht aus den neueren Arbeiten mit Sicherheit hervor, dass der Gonokokkus sowohl auf alkalischen als auch sauren Medien gedeiht; es ist demnach die Reaktion des Urins sowie der Urethra, wie dies Colombini (11) und Jadassohn (33) hervorheben, ohne besondere Bedeutung für den Verlauf der Gonorrhoe. Der letztgenannte Autor konnte übrigens die interessante Thatsache konstatieren, dass die alkalische Reaktion der Harnröhrenschleimhaut durch den darüber laufenden sauren Urin in nur sehr geringem Masse und für kurze Zeit geändert wird.

Obgleich also in vielfacher Beziehung für die Züchtung der Gonokokken Fortschritte in den beiden letzten Jahren zu verzeichnen sind, so bleibt auch jetzt noch manche Schwierigkeit bestehen, und in den meisten Fällen steht hinsichtlich der praktischen Diagnose das Züchtungsverfahren hinter dem mikroskopischen Nachweise zurück. Dies bemerkt auch Neisser (56) gelegentlich eines forensischen Falles, bei dem es mikroskopisch gelang, das Vorhandensein von Gonokokken höchst wahrscheinlich zu machen, während die Kulturversuche absolut negativ ausfielen.

Was das biologische Verhalten der Gonokokken anbetrifft, so ist die bereits bekannte Temperaturempfindlichkeit derselben von Steinschneider und Schäffer (78) genauer geprüft worden. 40° C. wirken entwickelungshemmend und nach zwölf Stunden abtötend. In Wasser und Urin bleibt Gonorrhoe-Eiter zwei Stunden und länger lebensfähig. Welander (83) lieferte den experimentellen Nachweis, dass Trippereiter, der an die Beine einer Fliege gelangt, noch nach drei Stunden entwickelungsfähige Gonokokken enthält, und glaubt, dass in manchen Fällen von Augenblennorrhoe die Ansteckung durch Vermittelung von Fliegen stattfindet. Gewiss spielt gar nicht so selten die indirekte, zufällige Infektion mit dem Virus eine Rolle, worauf in neueren Arbeiten mehrfach hingewiesen wird.

Das Verhalten der Gonokokken zu anderen Mikroorganismen prüfte Schäffer (72); er fand, dass dieselben durch einen aus der Urethra gezüchteten Bacillus, ganz besonders aber durch Pyocyaneus in ihrem Wachstum behindert wurden; gegenüber den Streptokokken war kein antagonistisches Verhältnis zu konstatieren. Es steht dies im Einklang mit einem Befunde Kiefers (38), der bei einer Vulvovaginitis eine innige Vermischung von Gonokokken und Streptoc. longissim. conglomerat. sah. Erwähnt sei hier auch der auffallende Befund Wittkowskis (89), der in elf Fällen von Gonorrhoe der Männer stets einen bestimmten anaëroben auf Zuckeragar wachsenden Kokkus fand.

Von Tierversuchen mit Gonokokken ist in erster Reihe die Arbeit Hellers (28) über die experimentelle Blennorrhoe am Auge neugeborener Kaninchen anzuführen.

Nach Einbringung von Gonokokken-Kulturen und nachfolgender Heftpflasterbedeckung beobachtete Heller in der Mehrzahl der Fälle geringe oder auch stärkere Eiterung. In einem Falle erfolgreiche Impfung mit Harnröhreneiter. Im Sekret fanden sich extra- und selten intracelluläre Diplokokken, die mit Sicherheit als Gonokokken angesehen werden. Heller glaubt auch, dass ihm in zwei Fällen die Reinkultur aus dem Kaninchenauge gelungen sei [1]).

Die übrigen Tierversuche mit Gonokokken sind ohne besondere Bedeutung. Veillon und Hallé (81) erzeugten durch Gonokokken-Impfung Peritonitis bei einer weissen Maus, während Heiman (27) keine nennenswerte Entzündung auf dem Bauchfell von weissen Mäusen hervorrufen konnte. Auffallenderweise begegnet man noch öfters der Angabe, dass es gelungen sei, bei Hunden eine positive Gonokokken-Impfung erzielt zu haben.

Positive Inokulationen auf die menschliche Urethra sind mehrfach berichtet worden, so von Colombini (10), Heiman (27) u. a., fast stets ausgeführt zur Kontrolle von Gonokokken-Reinkulturen.

Für das Vorkommen einer Virulenzabschwächung der Gonokokken, die ja zur Erklärung von klinischen Thatsachen sehr häufig herangezogen wird, ist auch in den Berichtsjahren keine beweisende Thatsache beigebracht worden. Dagegen prüfte Jadassohn (32) die Angabe Wertheims und Fingers über Superinfektion und Immunität an sechs Fällen typisch chronischer Gonorrhoe. Nach Impfung mit gonokokkenreichem Eiter von akuten Fällen wandelte sich zweimal (wie bei den Versuchen der genannten Autoren) die chronische Gonorrhoe in eine akute um, in den vier übrigen Fällen dagegen trat weder im klinischen Bilde noch im mikroskopischen Befunde eine Veränderung ein. Hieraus ergiebt sich also die bemerkenswerte Thatsache, dass „chronische Gonorrhoen nicht bloss gegen die eigenen, sondern auch gegen Gonokokken fremder Provenienz sich refraktär verhalten, dass sie immmun gegen Superinfektion sein können.“

Kurz erwähnt sei hier, dass nach den Untersuchungen von Noguès (59) und von Rouanet (68) bei der gewöhnlichen, nicht komplizierten Gonorrhoe keine Temperatursteigerung vorhanden ist; der letztgenannte Autor fand auch keine Veränderung des Blutes und der Harnstoffausscheidung und glaubt daher, dass es sich um keine allgemeine Infektion des Organismus handelt. Auch Róna (67) fand bei 328 unkomplizierten Gonorrhoen kein Fieber; nur in sechs Fällen war ohne besondere Ursache Temperatursteigerung vorhanden.

Die Histologie des gonorrhoischen Prozesses, insbesondere das Verhalten der Gonokokken zu den Schleimhäuten ist auch in den beiden Berichtsjahren mehrfach Gegenstand eingehender Untersuchungen geworden. Es sind hierbei wiederum erhebliche Gegensätze der verschiedenen Autoren an den Tag getreten. Während Wertheim (86) auf Grund der bekannten Be-

[1]) Den Hellerschen Experimenten genau entsprechende Versuche, die ich vor zwei Jahren an dem Auge neugeborener Meerschweinchen mit Gonokokken-Kulturen und Gonorrhoeeiter vornahm, ergaben keine positiven Resultate.

funde die Fähigkeit der Mikroorganismen in die Tiefe des Gewebes, insbesondere des subepithelialen Bindegewebes zu dringen betont und hierzu disponierende Ursachen als keineswegs sehr selten hinstellt, glauben Neisser (57) und Bumm (8), dass die gonorrhoische Infektion wesentlich eine epitheliale ist, und dass die Gonokokken erst dann in die tieferen Gewebsschichten wandern, wenn dieselben vorher erheblich geschädigt sind. Die neueren Untersuchungen der Histologie der gonorrhoischen Erkrankungen, welche für vorliegende Frage von grosser Bedeutung sind, werden bei Besprechung der verschiedenen Lokalisationen des gonorrhoischen Prozesses Erwähnung finden.

Die mikroskopische Untersuchung einer gonorrhoischen, subakuten Urethritis findet sich in einer sehr wertvollen, später noch mehrfach zu erwähnenden Publikation von Finger, Ghon und Schlagenhaufer (16).

Es wurden die bereits früher bekannten Veränderungen, insbesondere eine ausgedehnte Metaplasie des Epithels, als vielschichtiges Plattenepithel beobachtet; zum Teil wurde dasselbe in Abstossung begriffen und von Leukocyten durchsetzt gefunden, auch fand sich eine Infiltration des subepithelialen Bindegewebes, insbesondere in der Umgebung der Lakunen und Morgagnischen Taschen. Gonokokken waren nur spärlich vorhanden, auch einige Paare im Infiltrat des subepithelialen Bindegewebes.

Mit der Untersuchung der Histologie des gonorrhoischen Eiters beschäftigten sich Pezzoli (61) und Vorbach (82). Der erstere konstatierte ein reichlicheres Auftreten der eosinophilen Zellen, sobald es sich um eine Erkrankung der Urethra posterior handelte sowohl bei akuten, als auch chronischen Fällen; im Sekret des hinteren Harnröhrenteils und der Prostatadrüsen fand er die absolute Menge grösser als in demjenigen der Urethra anterior. Vorbach kommt zu dem Schluss, dass kein bestimmtes Verhältnis zwischen der Anzahl der eosinophilen Zellen im Blut und im Harnröhreneiter besteht, und dass die Menge derselben auch nicht abhängig von der Beteiligung der Drüsen insbesondere der Prostata ist (im Gegensatz zu der früher geäusserten Ansicht von Epstein und Neusser).

Von Komplikationen der Urethralblennorrhoe beschreibt Audry (2) eine Affektion im Sulcus coronarius, welche er als einen gonorrhoisch infizierten Lymphfollikel auffasst, ohne jedoch den Beweis hierfür durch histologische Untersuchungen zu erbringen.

Auf die Mitbeteiligung der Littréschen Drüsen, der Morgagnischen Lakunen und der Prostata am gonorrhoischen Prozess weist Pezzoli in der erwähnten Arbeit hin.

Auch Finger (16) betont die Häufigkeit der gonorrhoischen Prostataerkrankungen und unterscheidet verschiedene Formen derselben: den akuten blennorrhoischen Katarrh der Glandul. prostaticae, eine Prostatitis follicularis acuta, eine parenchymatöse eitrige Prostatitis und eine Prostatitis glandularis chronica. Von einer Prostataerkrankung der zweiten Art konnte Finger in dem in Gemeinschaft mit Ghon und Schlagenhaufer (17)

publizierten Fall von Endocarditis gonorrhoica eine genaue histologische Untersuchung vornehmen.

In der Nähe des Caput galinaginis fand sich ein erbsengrosser Pseudoabscess, eine Eiterretention in dem Lumen einer prostatischen Drüse mit konsekutiver akuter Entzündung der Wand. Im Inhalt sowohl wie im Infiltrat liessen sich — allerdings spärliche — Gonokokken nachweisen.

Besonderes Interesse beansprucht ferner eine Mitteilung von Routier (69) über einen Fall von gonorrhoischer Epididymitis mit Vereiterung und Gonokokkenbefund in einem sich hinzugesellenden Abscess. Es wäre dies der erste Fall, in welchem der Beweis für die gonorrhoische Natur der Epididymitis direkt erbracht wäre. In dem Referat findet sich keine genaue Angabe darüber, ob der bakterielle Nachweis auch in einwandfreier Weise geführt wurde. Auch Palmer (80) berichtet von einem gonorrhoisch erkrankten Testikel in einem Fall von Kryptorchismus und von positivem Gonokokkenbefund in dem exstirpierten rudimentären Organ (allerdings gleichfalls ohne nähere Angabe des Gonokokkennachweises).

In zwei Fällen von Bubonen nach Gonorrhoe fanden Gaucher, Sergent und Claude (21) den Eiter steril, entsprechend den früher berichteten Beobachtungen vor. Gaucher glaubt wegen dieses Befundes an der Spezifität der Gonokokken zweifeln zu müssen. Indessen giebt es doch verschiedene Möglichkeiten, welche diese Thatsachen erklären; so haben wir eine vollständige Analogie bei den avirulenten Ulcus-molle-Bubonen, die vermutlich durch das spezifische Virus selbst verursacht, dennoch steril befunden werden, weil die Bacillen im Gewebe absterben; ähnlich dürfte der Vorgang bei dem labilen Gonokokkus sein namentlich in dem für ihn keineswegs adäquaten Terrain der Lymphdrüsen [1]).

Besonders wichtig ist der von Wertheim (84) erbrachte Nachweis, dass es eine eigentliche gonorrhoische Cystitis giebt, eine Thatsache, die bisher einwandsfrei noch nicht erwiesen war. Freilich waren bereits mehrere Fälle wie auch der jüngst von Lindholm (47) mitgeteilte bekannt, in denen im Urin nur Gonokokken mikroskopisch und kulturell nachgewiesen wurden, indessen fehlte noch der direkte Nachweis der Mikroorganismen in der Blasenwand.

Wertheim excidierte bei einem neunjährigen Mädchen mit Vulvo-vaginitis gonorrhoica. eitriger Blasenentzündung und Vereiterung der Ulnargelenke (mit Gonokokken im Inhalt) unter Leitung des Cystoskopes ein kleines Stückchen Blasenschleimhaut. Ein Teil wurde in Alkohol eingelegt, der andere zu Kulturen verwandt. Es wuchsen Reinkulturen von Gonokokken. Die mikroskopische Untersuchung ergab zahlreiche Gonokokken im subepithelialen und submukösen Bindegewebe, meist in extracellulärer Lagerung. Der interessante Befund einer gonorrhoischen Thrombophlebitis, der auch durch schöne Abbildungen illustriert wird, soll später noch Erwähnung finden.

1) In allerletzter Zeit ist es Hansteen (Archiv f. Derm. 1897) gelungen, Gonokokken durch die Kultur in einer vereiterten Lymphdrüse nachzuweisen.

Man darf natürlich diesen einmal (zumal bei einem 9jährigen Kinde) erhobenen Befund nicht verallgemeinern, muss vielmehr für viele Cystitis-Fälle die Sekundärinfektion zulassen, die ja oft direkt nachweisbar ist; andrerseits aber ist die Möglichkeit einer rein gonorrhoischen Cystitis erwiesen. Auch Finger, Ghon und Schlagenhaufer fanden in der Blase eines an Endokarditis zu Grunde gegangenen Kranken Gonokokken in einem Infiltrat dicht unterhalb des Epithels.

Für die Pyelonephritis steht dieser direkte Beweis auch jetzt noch aus. Die Mitteilung Mendelsohns (50) ist keineswegs einwandfrei. Er fand bei einem Kranken, der eine Gonorrhoe vor länger als 10 Jahren durchgemacht hatte, im Urinsediment Diplokokken, deren Gonokokken-Natur, wie Lewin in der Diskussion hervorhebt, nicht sicher ist.

Auf dem Gebiete der gonorrhoischen Erkrankungen der weiblichen Genitalien sind in den Berichtsjahren zahlreiche Arbeiten erschienen; dieselben sind jedoch grösstenteils von klinischem Interesse, so dass sie hier nur zum Teil Erwähnung finden können. Die Untersuchungen über die Uterus-Gonorrhoe dagegen haben unsere Kenntnisse von der Histologie des gonorrhoischen Prozesses wesentlich gefördert und bedürfen eingehender Besprechung.

Die Beobachtungen über die Lokalisation der Gonokokken-Infektion beim Weibe haben im allgemeinen die Richtigkeit der bisher geltenden, im letzten Bericht geschilderten Ansicht bestätigt. So hält auch Pichevin (62) die Urethra für den häufigsten Sitz der gonorrhoischen Erkrankung, während allerdings Fehling (14) in seiner Arbeit über die Bedeutung der Gonorrhoe für Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett dies bezweifelt.

Pryor (65) fand bei 197 Prostituirten 112mal Gonokokken in der Urethra, wobei nur in 21 Fällen die Krankheit klinisch erkennbare Erscheinungen machte, gewiss ein deutlicher Beweis für die Wichtigkeit der von Neisser (57) auch neuerdings wieder betonten mikroskopischen Untersuchungen bei der Diagnose der Gonorrhoe der Frauen. Fischer (18) fand unter einer grösseren Zahl von Vulvovaginitiden der Kinder etwa bei 1/3 der Fälle Beteiligung der Bartholinischen Drüsen am gonorrhoischen Prozess, einmal auch einen Abscess. — Von fast ausschliesslich klinischem Interesse ist das Referat Sängers (70) über residuale Gonnorrhoe, worunter er die seiner Ansicht nach charakteristischen, nach der gonorrhoischen Infektion der weiblichen Genitalien zurückbleibenden Veränderungen versteht. Auch die Arbeiten Kleins (42) über die Gonorrhoe des Weibes sollen hier nur wegen der ausführlichen und erschöpfenden Behandlung des Stoffes genannt werden; nur die Angabe, dass Klein stets Gonorrhoe fand, wo spitze Kondylome bestanden, dürfte wohl mit den Beobachtungen der meisten Autoren nicht übereinstimmen.

Ausführlicher müssen wir uns mit der sorgfältigen Arbeit Wertheims (85) über Uterus-Gonorrhoe beschäftigen.

Nach den Untersuchungen, welche an 18 Uteri vorgenommen wurden, handelte es sich stets um eine mit eitrigem Katarrh einhergehende Endometritis interstitialis, oft mit Vermehrung der Drüsen. In vielen Fällen finden sich entzündliche Infiltrationen des Muskelbindegewebes und Gefässwandhyperplasie, auch Bindegewebsvermehrung. In der entzündeten Mukosa sind Gonokokken nachweisbar, jedoch war dies nicht in allen Fällen möglich; besonders ist der Nachweis in den tieferen Schichten schwierig zu erbringen. Andere Mikroorganismen wurden nicht gefunden. Schliesslich kommt Wertheim auf Grund seiner Untersuchungen zu der Ansicht, dass der innere Muttermund nicht die ihm zugeschriebene Bedeutung als Hindernis für das Ascendieren des gonorrhoischen Prozesses besitzt.

Eine weitere histologische Untersuchung der Metritis gonorrhoica rührt von Madlener her, der einen Uterus 10 Wochen nach der gonorrhoischen Infektion der Patientin exstirpierte und mikroskopisch untersuchte.

Es waren stark entzündliche Infiltrate zwischen den Muskelbündeln und um die Gefässe selbst in der Muskulatur zu finden. Gonokokken fanden sich auf der Schleimhaut, in allen Schichten der Muskeln, teils extracellulär, teils intracellulär zwischen den Muskelbündeln, ferner in einem eitrigen Infiltrat eines Uterushornes.

Im Gegensatz hierzu fand Bumm (8) bei sechs Uteri kein tieferes Eindringen der Mikroorganismen, konnte auch an den Präparaten von Madlener die Gonokokken nicht in der Tiefe finden. Gewiss wird die Differenz des Befundes der Autoren zum Teil durch die verschieden lange Zeitdauer, welche zwischen Infektion und Operation liegt, erklärt, indem wahrscheinlich in den chronischen Fällen von Metritis gonorrhoica die Gonokokken bereits im Gewebe abgestorben sein werden.

Auch von praktischer Bedeutung ist eine Angabe Palmers, die er in der Diskussion zu einem wesentlich klinische Dinge betreffenden Vortrage Taylors (80) machte, dass er zuweilen beim Curettement noch Gonokokken gefunden habe, nachdem dieselben von der Oberfläche des Cervikalkanals bereits verschwunden waren.

Endlich sei noch ein histologischer Befund Kiefers (45) erwähnt, der sich auf die Tiefenwanderung der Gonokokken bezieht; er berichtet über einen Fall von Verlötung einer Pyosalpinx mit dem Rektum, wobei die Ringmuskulatur sich durchsetzt zeigte von massenhaften strang- und heerdförmigen Infiltraten, bestehend aus polynukleären Leukocyten mit zahlreichen Gonokokken.

Über die Peritonitis im Anschluss an gonorrhoische Adnex-Erkrankungen liegen mehrere klinische Beobachtungen vor. Bröse (6) berichtet über zwei derartige Fälle von diffuser Bauchfellentzündung, die sich durch den gutartigen Verlauf von der gewöhnlichen Form unterschieden. Er glaubt dieselben auf Gonokokken zurückführen zu müssen,, obgleich der bakteriologische Beweis hierfür nicht zu erbringen war. In der Diskussion zu dem Bröseschen Vortrage erwähnt A. Baginski einen Fall von heftiger Peritonitis bei einem Kinde mit Vulvovaginitis gonorrhoica; im eiterigen Sekret

des Bauchfells wurden bei der Sektion Gonokokken und Staphylokokken nachgewiesen.

Das Kapitel der extragenitalen Lokalisation der Gonorrhoe hat in den zwei letzten Jahren eine wesentliche Bereicherung erfahren durch die sorgfältigen Arbeiten über die Rektalgonorrhoe von Bär (3) und Jullien (35).

Unter 191 an Gonorrhoe erkrankten Patientinnen (der dermatologischen Abteilung des städtischen Krankenhauses zu Frankfurt a. M.) fand Bär bei einer auffallend grossen Zahl (35%) Rektalgonorrhoe mit typischen intracellulären Gonokokken. Wahrscheinlich handelt es sich nach Bärs Vermutung um Überfliessen oder mechanisches Einbringen von gonorrhischem Sekret ins Rektum (beim Einführen von Thermometern, bei Klystieren u. s. w.) allerdings ist die hohe Prozentzahl im Vergleich zu den niedrigen Zahlen an anderen Orten (selbst bei besonders auf diesen Punkt gerichteter Aufmerksamkeit) noch nicht ganz erklärt. In den Fällen Bärs war die Rektalschleimhaut stark gerötet, leicht blutend, nur selten sekundär ulceriert; zuweilen zeigte sich ein kahnförmiges Ulcus auf einer hervorragenden Schleimhautfalte. Eigentlicher Ausfluss war nicht vorhanden, sondern nur eitrige Streifen auf der Mukosa; zweimal wurde ein periproktitischer Abscess, einmal eine Mastdarmfistel mit gonokokkenhaltigem Sekret beobachtet.

Auch Jullien (35) lenkt in mehreren Arbeiten die Aufmerksamkeit auf die Rektalgonorrhoe der Frauen und betont besonders, dass die Krankheit oft mit so unbedeutenden Symptomen einhergeht, dass man sie sehr leicht übersehen kann.

Als charakteristische Merkmale hebt Jullien hervor 1. die Sekretion, welche Gonokokken allein oder mit anderen Mikroorganismen enthält, 2. die geschwürige Fissur und 3. das Kondylom, das er als leicht gerötet, feucht und schmerzlos bezeichnet. — In einer anderen Mitteilung über die Ulceration blennorrhagique (36) kommt derselbe Autor zu der Ansicht, dass die Gonokokken auf Schleimhäuten mit subepithelialem Lymphnetz (besonders in der Fossa navicularis und am Anus) schlecht heilende Fissuren hervorrufen können.

Es finden sich auch ausserdem noch mehrere neuere Mitteilungen über die Rektalgonorrhoe, so diejenigen von Murray (53), welcher die Übertragung der Krankheit durch einen Irrigator nachweisen konnte; andere Fälle sind als sicher nicht zu verwerten, da die mikroskopische Untersuchung des Sekrets nicht vorgenommen wurde.

Da über die Conjunctivitis blennorrhoica an dieser Stelle nicht berichtet werden soll, so bleibt von extragenitalen Gonorrhoelokalisationen nur die gonorrhoische Stomatitis zu erwähnen, von welcher Ahlfeld (1) einen typischen Fall bei einem Neugeborenen demonstrierte. An den bekannten Stellen, wo die Schleimhaut dem harten Gaumen verdünnt anliegt, bestand eine intensiv gelbe Auflagerung, in der mikroskopisch Gonokokken mit typischer Entfärbbarkeit nachgewiesen wurden.

Die Lehre von den metastatischen Komplikationen der Gonorrhoe hat zweifellos in den beiden Berichtsjahren die grösste Bereicherung erfahren. Unsere Kenntnisse derselben sind wesentlich erweitert worden; manches, was bisher nur Vermutung war, ist nunmehr durch einwandfreie Beobachtung zur Sicherheit geworden.

Während wir noch im letzten Bericht keinen sicheren Befund von Gonokokken im Blut mitteilen konnten[1]), weist die neuere Litteratur jetzt mehrere derartige positive Untersuchungen auf. Der interessante Fall Wertheims von Cystitis gonorrhoica (84), in welchen einzelne Venen und Kapillaren mit Gonokokken ausgefüllt waren, ist bereits erwähnt worden.

Einen allerdings durch keine bakteriologische Untersuchung bestätigten Fall von Phlébite blennorrhagique beschreibt Gouget (22) bei einer 19jährigen Frau mit Genitalblennorrhoe; es trat eine mit Rötung und Schmerzhaftigkeit einhergehende Entzündung der Vena saphena int. dext. auf, die nach wenigen Tagen abheilte; im Blut wurden keine Mikroorganismen gefunden.

Dagegen gelang es Thayer und Blumer (79) bei einem tötlich verlaufenden Falle von Endocarditis gonorrhoica wiederholt intra vitam aus dem Blut Kulturen auf Blutagar zu erhalten, welche die Charakteristica der Gonokokken aufwiesen, während alle anderen Nährböden versagten.

In mehreren von verschiedenen Autoren berichteten Fällen von Gonorrhoe-Komplikationen fiel die Blutuntersuchung negativ aus, in anderen handelte es sich um Mischinfektion mit den gewöhnlichen Eitererregern, so bei der Kranken Singers (77), die nach einer Myomotomie eine gonorrhoische Arthritis bekam und schliesslich unter den Erscheinungen der Pyämie starb; die Blutuntersuchung ergab Staphylokokken.

Über die Arthritis gonorrhoica findet sich in den Berichtsjahren eine sehr grosse Zahl von Publikationen.

Grösstenteils handelt es sich um kasuistische Mitteilungen, die für uns von besonderem Interesse nicht sind, zumal sehr häufig über den bakteriologischen Befund nichts berichtet ist. Erwähnt sei nur der interessante Vortrag von König (43), der auf die meist unterschätzte Häufigkeit der gonorrhoischen Gelenkentzündung hinweist, allerdings hierher auch diejenigen Gelenksaffektionen bei Gonorrhoikern rechnet, welche nicht durch den Gonokokkus direkt bedingt sind. Eigenartig wegen der Lokalisation ist ein von Hamburger (24) mitgeteilter Fall von Arthritis genu, in welchem auch die Synchondrose zwischen Zungenbeinkörper und Zungenbeinhorn befallen war. — Gastou (20) demonstrierte in der französischen dermatologischen Gesellschaft einen Kranken, der im Anschluss an mehrere Gonorrhoen eine „Polyarthritis deformans progressiva simulant le rhumatisme noueux“ aufwies. Gastou nimmt an, dass die Gelenksaffektion durch trophische Störungen auf Grund einer gonorrhoischen Neuritis bedingt ist.

[1]) Auch in den von Hewes (Gonococci in the blood in gonorrhoeal Rheumatism, Boston med. and surgical Journal 131 Nr. 121 1894) mitgeteilten Fällen sind die bakteriologischen Angaben nicht genau genug, um als einwandfrei angesehen werden zu können.

Der bakteriologische Befund bei den gonorrhoischen Arthritiden weist auffallende Differenzen auf. Während u. a. Malherbe (49), Lefour und Fieux (45) den Gelenksinhalt steril fanden und G. Lewin in der Diskussion zu dem oben erwähnten Vortrage Königs (43) mitteilt, noch niemals Gonokokken im Gelenk gefunden zu haben, berichtet Nasse (43) über 14 positive Befunde unter 27 Fällen. Bar (4) fand Gonokokken bei einer Arthritis im Puerperium, Haushalter (26) bei einem Neugeborenen im Kniegelenk nach Ophthalmoblennorrhoe (kultureller Nachweis) und Griffon (23) desgl. im Handgelenk allerdings in Verbindung mit anderen Mikroorganismen. Respighi (66) züchtete Gonokokken aus einer Arthritis genu bei einem Erwachsenen und fand bei einer zweiten Punktion 18 Tage später den Inhalt steril. Besonders beweisend ist der Fall Colombinis (10), der im Kniegelenk am siebenten Tage nach Beginn der Anschwellung Gonokokken kulturell nachwies und mit der vierten resp. siebenten Generation positive Impfungen bei zwei Männern erzielte.

Die histolgischen Veränderungen bei Arthritis gonorrhoica genu konnten Finger, Ghon und Schlagenhaufer (16) in ihrem Falle studieren; es handelte sich um denselben pathologisch-anatomischen Befund, welcher von den Autoren bereits früher beschrieben und im letzten Gonokokken-Bericht von 1894 auch mitgeteilt wurde. Im Granulationsgewebe fanden sich nur wenig gonokokkenhaltige Leukocyten.

In der Punktionsflüssigkeit einer Sehnenscheidenentzündung am Hand- und Fussrücken nach Vulvovaginitis eines vierjährigen Mädchens konnte Seiffert (76) durch die Kultur sowohl, als mikroskopisch Gonokokken nachweisen.

Von gonorrhoischen Abscessen, wie einen solchen Horwitz früher beschrieben hat, liegen mehrere neue Mitteilungen vor, die wir allerdings sehr skeptisch betrachten müssen.

Hochmann (31) sah nach einer Kontusion am Ellbogen (ohne Beteiligung des Gelenkes) einen Abscess entstehen, in welchem „mikroskopisch eigentümliche Diplokokken sich fanden, welche den Neisserschen Gonokokken sehr ähnlich waren, während die gewöhnlichen Eitererreger fehlten.“ Im spärlichen wässerigen Harnröhrensekret fand Hochmann dieselben Mikroorganismen. Hiernach hält es der Autor für sicher, dass es sich um eine Gonokokken-Metastase handelt; indessen ist es einleuchtend, dass ohne genauere bakteriologische, zum wenigsten aber tinktorielle Untersuchungen die Möglichkeit einer Verwechselung mit anderen Diplokokken naheliegt.

O. Bujwid (7) beschreibt folgenden Fall:

Ein 32jähriger Mann mit Urethritis chron. gonorrhoica bekommt nach Katheterisierung Schüttelfröste und hierauf vier Muskelabscesse. In diesen finden sich „spärliche Kokken, welche, obwohl den Neisserschen ähnlich, doch keine besonderen charakteristischen Merkmale bieten. Auf schräg erstarrtem Serumagar gesäet sind nach 48 Stunden in allen Probierröhrchen spärliche, aber deutliche kleine Kolonien gewachsen,

welche ich sofort als typische Gonokokken - Kulturen erkannte. Auf Traubenzuckeragar in hoher Schicht kein Wachstum."

Genauere Angaben über das Aussehen der Kulturen, über das morphologische und tinktorielle Verhalten der gezüchteten Mikroorganismen fehlen; und doch wäre gerade bei einem derartig ungewöhnlichen Befunde eine genaue Schilderung notwendig gewesen, um Zweifel über die Gonokokken-Natur der Mikroorganismen nicht aufkommen zu lassen.

Noch eigenartiger ist die Beobachtung von Petit und Pichevin (60) bei einer 27jährigen Kranken, die seit ihrem siebten Lebensjahr an jährlich wieder auftretenden Anschwellungen einer Drüse in der rechten Sternocleidomastoideus-Gegend litt; im Verlauf einer Gonorrhoe schwollen die Drüsen wieder an; und es kam zu einem Abscess, in dem die Autoren Gonokokken fanden. Auch hier wären bei einer solchen bisher noch nicht sicher konstatierten Lokalisation des gonorrhoischen Prozesses genaue Angaben besonders erwünscht gewesen, um die Beobachtung als einwandsfrei anerkennen zu können.

In einer Publikation Temple Mursells (54) von Parotisvereiterung nach Gonorrhoe sind Gonokokken-Untersuchungen überhaupt nicht erwähnt, so dass der Fall nicht verwertet werden kann.

Wir kommen nunmehr zur Besprechung der Endocarditis gonorrhoica, welche auch in letzter Zeit wieder öfters Gegenstand lebhafter Diskussion gewesen ist. Bei der hohen Bedeutung, welche dieser Komplikation zukommt, und bei der Schwierigkeit des Gegenstandes müssen wir auf einige der neuerdings mitgeteilten Fälle etwas näher eingehen. Im letzten Bericht hatten wir die bisher beschriebenen Fälle nicht als ganz beweisend angesehen mit der Motivierung, dass mikroskopische und tinktorielle Kriterien nicht völlig ausreichen, um die Gonokokken-Diagnose zu stellen (falls es sich um eine andere Lokalisation als in der Urethra handelt). Wie berechtigt diese Behauptung war, wurde kürzlich durch einen lehrreichen von Fürbringer (19) mitgeteilten Fall von Cerebrospinalmeningitis bei einem jungen Mann mit akuter Gonorrhoe bewiesen. Die Lumbalpunktion ergab das reichliche Vorhandensein von intracellulären Diplokokken, welche morphologisch und tinktoriell den Gonokokken glichen; ohne Züchtungsversuche würde man gewiss diese Diagnose gestellt und die Cerebrospinalmeningitis als eine gonorrhoische Komplikation angesehen haben. Der Kulturversuch ergab jedoch reichliches Wachstum auf Glycerin-Agar und somit den Beweis, dass es sich um einen anderen Mikroorganismus handeln musste. Es war der Meningococcus intracellularis von Weichselbaum und Jäger, die Meningitis also zufälligerweise bei einem mit Gonorrhoe behafteten Patienten aufgetreten. Die mikroskopisch ausserordentlich schwierige Unterscheidung des Meningokokkus vom Gonokokkus hebt auch Kiefer (41) hervor, der nur die sehr grosse Anzahl der ersteren Mikroorganismen im Eiterpräparat als auffallend für Gonokokken fand. Wir können also Leyden (46) nicht beistimmen, der

auch in letzter Zeit wieder den Kulturbefund beim Nachweis der Endocarditis gonorrhoica entbehren zu können glaubt, ja denselben sogar als belanglos hinstellt.

Eindeutig ist der Fall Kellers (37), bei dem es sich um eine nach Gonorrhoe aufgetretene maligne Endokarditis der Pulmonalklappen handelt, in deren Auflagerungen Streptokokken gefunden wurden, also einer von jenen zahlreichen Fällen von sekundärer Mischinfektion.

In Hale Whites (87) Publikation einer malignen Endokarditis im Anschluss an Gonorrhoe ist die bakteriologische Untersuchung noch nicht angegeben. Winterberg (88) teilt zwei Fälle von ulceröser Endokarditis mit und will in der Auflagerung der Pulmonal- und Aortenklappen Eiterzellen mit Gonokokken gefunden haben. Eine genauere Angabe über die Art des Nachweises der Mikroorganismen findet sich in dem mir zugänglichen Referat nicht, so dass sich hieraus die Beweiskraft der Mitteilung für die Frage der gonorrhoischen Herzkomplikation nicht beurteilen lässt.

Bei dem Falle von Zawadzki und Bregmann (91) handelte es sich um eine Endokarditis mit Embolie der Arteria fossae Sylvi, Hauthyperästhesie und Ödem; in den verrukösen Massen der Valvula bicuspidalis waren Mikroorganismen, die nach Form, Lage und tinktoriellem Verhalten den Gonokokken entsprachen, gefunden worden. Die Möglichkeit, dass auch andere Mikroorganismen an dem Prozess mitbeteiligt sind, geben die Autoren zu[1]). — Wichtiger und eine ausführlichere Besprechung erfordernd sind die folgenden Fälle, weil bei diesen auch über Kulturversuche berichtet wird.

Der Fall von Michaelis (51) betrifft einen vorher gesunden 25jährigen Mann, der in der dritten Woche nach einer akuten Gonorrhoe Gelenkkomplikationen bekommt und unter Temperatursteigerung bis zu 40,4 an einer Endokarditis zu Grunde geht. In den Schnitt- und Ausstrichpräparaten der Aortenklappen beschreiben die Autoren Mikroorganismen, die sämtliche mikroskopischen und tinktoriellen Kriterien der Gonokokken besitzen; Kulturen bleiben steril.

Ähnlich ist der Verlauf bei dem bereits mehrfach erwähnten von Finger, Ghon und Schlagenhaufer (26) ausserordentlich sorgfältig studierten Fall, aus dessen Krankengeschichte folgendes hervorzuheben ist:

Ein 19jähriger Mann leidet seit etwa vier Wochen an Gonorrhoe; es gesellt sich eine Entzündung des rechten Kniegelenkes hinzu, sowie die Erscheinungen einer akuten Endokarditis mit diastolischem Geräusch an der Aorta. Unter erheblichem Fieber bis nahe an 40° Exitus letalis. Die Diagnose bei der Sektion lautete im wesentlichen: Endocarditis acuta valvulae aortae cum insufficientia valvulae et subsequente hypertrophia ventriculi cordis sinistri.

Arthritis purulenta genu dextr. Tumor lienis acutus, infarctus lienis. Urethritis. — Ausstrich von den endokarditischen Auflagerungen: intracelluläre Diplokokken von der Gestalt der Gonokokken, nach Gram entfärbt. Gelenksekret: keine Gonokokken. Sekret der

[1]) Auch in dem von Babès und Sion (Un cas d'endocardite et de pyo-septicémie consécutives à une infection blennorrhagique. Arch. d. sciences méd. Nov. 1896) nehmen die Autoren auf Grund der morphologischen Kriterien und wegen des Ausbleibens des Wachstums auf Rinderserum-Gelatine eine gonorrhoische Herzklappenerkrankung an, deren Zustandekommen durch eine vorangehende Strepto- und Staphylokokken-Pyämie begünstigt worden sein sollte.

Urethra anterior und posterior: keine Gonokokken. Prostatasekret: spärliche Gonokokken.

Kulturversuche auf Rinderserum-Agar negativ. Im Schnitt der endokarditischen Efflorescensen massenhaft intracelluläre charakteristische Diplokokken, im Centrum der Vegetationen Kokkenhaufen „das lebhafteste und naturgetreueste Abbild eines Klatschpräparates der auf unseren künstlichen Nährboden angegangenen Gonokokken-Kolonien. Wo Spalträume sind, sehen wir den Diplokokkus Paar für Paar sich in diesen Spalten vorschieben, eine lange Marschlinie bildend." Im Myokard spärliche intracelluläre Diplokokken.

Es haben nun sowohl Michaelis als auch Finger, Ghon und Schlagenhaufer ihre Fälle als sicher beweisend für das Bestehen einer rein gonorrhoischen Endokarditis angesehen mit der Begründung, dass die geschilderten Eigenschaften sowie der negative Ausfall der Kulturversuche [1]), (der bei der grossen Empfindlichkeit der Gonokokken gegen erhöhte Temperatur als sehr charakteristisch angesehen wird) eben nur dem Gonokokkus und keinem anderen bisher bekannten Mikroorganismus zukommt.

Es ist nun nicht zu leugnen, dass die Annahme von der gonorrhoischen Natur der Herzkomplikationen von den Autoren (insbesondere von Finger, Ghon und Schlagenhaufer wegen der Betonung der histologischen Eigentümlichkeiten und des eigenartigen Verhaltens der Mikroorganismen zum Gewebe) mit so gewichtigen Gründen gestützt ist, dass sie einem endgültigen Beweise ausserordentlich nahe kommt. Indessen wird dieser Beweis — abgesehen von dem vollständig ausschlaggebenden positiven Kulturbefunde — wohl erst dann allgemein und unumwunden anerkannt werden, wenn durch eine grössere Reihe von besonders auf diesen Punkt gerichteten Untersuchungen wirklich der strikte Nachweis geführt wird, dass die erwähnten Kriterien keinem anderen Mikroorganismus zukommen, was bisher noch nicht in dem gewünschten Umfange geschah.

Dass die in Rede stehende Frage noch eine allgemeine Lösung nicht gefunden, beweist sehr deutlich ein neuer von Dauber und Borst (13) mitgeteilter Fall von maligner Endokarditis im Anschluss an Gonorrhoe.

Bei dem 20jährigen Patienten kam zur spezifischen Urethritis mit Funiculitis und paraurethralem Abscess später Tendovaginitis der linken Hohlhand und schliesslich Endokarditis, septische Nephritis und Pleuropneumonie hinzu. Bei der fünf Stunden post mortem vorgenommenen Sektion fanden sich in den Klappenauflagerungen Diplokokken, die mit Bezug auf Morphologie, tinktorielles Verhalten und Lagerung den Gonokokken entsprachen (einzelne durch Schrumpfung etwas kleiner).

Die geimpften Nährböden blieben alle steril, nur ein Blutserum-Agarröhrchen zeigte nach „36 Stunden vereinzelte punktförmige, gelbbräunliche, durchscheinende Kolonien, an ihrer Grenze keine Auswüchse oder Tochterkolonien, wie sie als so charakteristisch für Gonokokken beschrieben werden".

---

[1]) Anmerkung des Herausgebers. Der negative Ausfall der Kultur ist doch bei einer Endokarditis, die so lange bestand, dass sie bereits zur Ausbildung einer Herzhypertrophie geführt hatte, nicht so sehr überraschend; bei der langen Dauer des Prozesses konnten eben die Mikroben bereits gestorben sein, wenn sie auch noch färbbar blieben. Deswegen kann dieser Umstand nicht als vollgiltiger Beweis für die Gonokokkennatur angesehen werden.

Lubarsch.

Dauber und Borst halten nach diesem Befund die gefundenen Mikroorganismen nicht für Gonokokken und heben ganz besonders hervor, dass eine einwandfreie Erkenntnis der Mikroorganismen ohne die kulturellen Eigenschaften unmöglich ist. Michaelis hingegen sieht im Gegensatz zu den Verfassern auf Grund der mitgeteilten Thatsachen die Gonokken-Natur der Mikroorganismen als erwiesen an und betrachtet diesen Fall gleichfalls als eine sichere Endocarditis gonorrhoica [1]).

Der bereits oben erwähnte Endokartitis-Fall von Thayer und Blumer (78) ist als besonders bemerkenswert zu erwähnen, weil es den Autoren gelungen war intra vitam aus dem Blut Gonokokkenkulturen zu züchten.

Wegen der Übereinstimmung der Gestalt und Färbungseigentümlichkeit der gezüchteten mit den im Endokard gefundenen Mikroorganismen und wegen der charakteristischen Anordnung glauben die Verfasser, dass auch diese letzteren Gonokokken waren. Ja es wird sogar in der Arbeit — wie dies Keller (37) erwähnt — über einen zweiten Fall berichtet, in dem nicht nur intra vitam Gonokokken aus dem Blut herausgezüchtet worden waren, sondern auch bei der Autopsie von den erkrankten Herzklappen auf menschlichem Blutserum die gleichen Kolonien angegangen sein sollen. Hiernach wäre also auch der letzte einwandfreie Beweis für die gonorrhoische Natur der Endokarditis erbracht worden.

In Kürze seien noch die Komplikationen von seiten der Haut und des Nervensystems erwähnt, von welchen auch heute noch gilt, dass ein direkter Zusammenhang mit dem gonorrhoischen Prozess nicht erwiesen ist.

Colombini (10) beobachtete bei einem mit Gelenkbeteiligung einhergehenden Falle von Gonorrhoe unter Temperatursteigerung bis über 40° ein scharlachähnliches Exanthem, das nach sechstägigem Bestand mit Schuppung abheilte. Da ein Arzneiexanthem sicher auszuschliessen war, nimmt der Autor einen Zusammenhang mit der Gonorrhoe an und spricht von einer Allgemeininfektion mit Gonokokken. Auch Schanz (74) beschreibt im Verlaufe einer Gonorrhoe unter gleichzeitiger Anschwellung des Kniegelenks ein Erythem; freilich lässt sich auch hier nicht ausschliessen, dass es sich nicht um eine sekundäre Infektion handelte, wie das beispielsweise erwiesenermassen bei der von Pitruzella (64) mitgeteilten Beobach-

---

1) Die Entscheidung, ob die von Dauber und Borst gezüchteten Mikroorganismen Gonokokken waren, lässt sich bei der kurzen Beschreibung, welche die Verfasser von denselben geben, nicht ohne weiteres treffen. Jedenfalls müssen wir nach unseren Erfahrungen mit Michaelis die Variabilität des makroskopischen Aussehens der Gonokokken-Kulturen betonen, namentlich in Abhängigkeit von dem jeweiligen Nährboden (Serum verschiedener Individuen u. s. w.). Wir glauben sogar, dass die von Dauber und Borst gegebene Beschreibung sehr wohl auf Gonokokken-Kulturen passen kann, und haben derartige scharfrandige Kolonien ohne Auswüchse (auch auf Serum-Agar) besonders dann beobachtet, wenn es sich nur um vereinzelte isoliert angegangene Kulturen handelte.

tung thatsächlich der Fall war; in den Flecken des Erythems, das im Anschluss an die spezifische Erkrankung der weiblichen Genitalien aufgetreten war, liessen sich mikroskopisch Kettenkokken nachweisen.

Von weiteren Veränderungen der Haut, die in Beziehung zur Gonorrhoe stehen sollen, ist noch eine Beobachtung Jeanselmes (34) erwähnenswert, der nach einer mit Gelenkerkrankungen komplizierten Urethritis hornige Auflagerungen beider Füsse entstehen sah; er hält dieselben für trophische Störungen, bedingt durch Rückenmarksveränderungen, die ihrerseits auf Gonokokken oder deren Toxine zurückgeführt werden. Jeanselme basierte seine Ansicht auf die Symmetrie, die erhöhten Reflexe und gleichzeitig auftretende spinale Erscheinungen; auch die Arthritiden hält er zum Teil für nervöse Arthropathien.

Ganz ähnlich ist die bereits oben mitgeteilte Auffassung Gastous (20) bezüglich des „Rhumatisme noueux blenorrhagique" den er als Folge einer toxischen oder infektiösen Neuritis gonorrhoischen Ursprungs auffasst[1]). Eine durch Gonokokken bedingte Neuritis glaubt auch Lazarus (44) bei einem Gonorrhoiker mit Postikuslähmung mit Wahrscheinlichkeit annehmen zu können.

Barrié (15) erwähnt in seiner These einen Fall von Meningomyelitis, bei deren Untersuchung keine Gonokokken, dagegen Streptokokken gefunden wurden. Bei den übrigen Mitteilungen über Erkrankungen des Nervensystems im Anschluss an Gonorrhoe ist der Zusammenhang mit dieser so wenig sicher bewiesen, dass die Fälle hier keine Erwähnung finden können.

---

1) Die Gonokokken-Toxine werden des öfteren zur Erklärung verschiedener Erkrankungen herangezogen, obgleich wir thatsächliches über dieselben nur in ganz geringem Masse kennen. Wir selbst haben mit isolierten Gonokokken-Toxinen (durch Chamberlandfilter filtrierte Ascites-Bouillonkulturen) Tierversuche gemacht, ohne eine toxische Wirkung erzielen zu können; (bei Kaninchen traten zwar nach den Injektionen Temperatursteigerungen auf, wie sie jedoch erfahrungsgemäss auch nach der Injektion indifferenter Flüssigkeiten beobachtet werden). Dagegen gelang es in drei Fällen von chronischer Urethritis ohne merkbares Sekret durch Injektion mit 5 ccm des Kulturfiltrats nach einigen Stunden sehr starke (mikroorganismenfreie) Eiterung zu erzielen. Wir beabsichtigen die diesbezüglichen Versuche weiter fortzusetzen und später hierüber zu berichten.

b) Die Streptokokkengruppe und die durch sie erzeugten Krankheiten.

Von

O. Lubarsch, Rostock.

Litteratur.

1. Abel, Zur Ätiologie der Rhinitis fibrinosa. Centralbl. f. Bakt. Bd. XII. S. 841.
2. Adametz. Beiträge zur Kenntnis der Streptokokken der gelben Galt. Journal f. Landwirtschaft. Bd. 42. H. 6.
3. Arloing, Septicèmie puerpérale. Leçons sur la tuberculose etc. Paris 1892.
4. Derselbe, Variations morphologiques et pathologiques de l'agent de l'infection purulent. Lyon méd. 1894. Nr. 20.
5. Arloing et Chantre, Infection purulente chirurgicale; variations morphologiques et pathogènes de son agent. La semaine méd. 1894. p. 179.
6. Aronson, Über Antistreptokokken-Serum. Berl. klin. Wochenschr. 1896. Nr. 32.
7. A. Aschoff, Zur Ätiologie der akuten serösen Pleuritis. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 29. S. 440.
8. Axenfeld u. Uhthoff, Ergebnisse der allgem. Pathologie etc. Jahrg. I. Abt. 4.
9. V. Babes, Über die durch Streptokokken bedingte Leberentartung. Virchows Archiv. Bd. 136.
10. Derselbe, Actions des microbes sur la moëlle. II. Congrès français de médecine interne. Centralbl. f. Bakt. Bd. 18. S. 336.
11. Babes et Beldiman, Sur l'étiologie de certaines formes de bronchites. Annales de l'institut de pathologie et de bacteriol. d. Bucarest. 1894. p. 145.
12. Babes et Oprescu, Sur un cas de duodénite primitive suivie d'infection générale. Ibid. 1893. p. 257.
13. Babes et Proca, Études sur les streptocoques. Ibid. 1894. p. 489.
14. A. Baginsky, Die Anwendung des Antistreptokokken-Serums gegen Scharlach. Berl. klin. Wochenschr. 1896. Nr. 16.
15. Ballance and Abbot, A case of haemorrhagic septicemiea treated by antistreptococcus-serum. Brit. med. journ. 1896. Nr. 1853.
16. Banti, Le endocarditi. Lo sperimentale. 1894. Nr. 25.
17. Barbier, Sur un streptocoque particulier trouvé dans les angines à fausses membranes seul ou associé au bacille de la diphthérie. Archive de méd. expériment. Vol. IV. 1892 p. 827.
18. v. Baumgarten, Patholog. Mykologie u. Jahresberichte.

19. M. Beck, Über einen durch Streptokokken hervorgerufenen choleraverdächtigen Fall. Deutsch. med. Wochenschr. 1892. Nr. 40.
20. Derselbe, Über eine durch Streptokokken hervorgerufene Meningitis. Zeitschr. f. Hygiene. 1893. S. 359.
21. Béco, Contribution à l'étude de la stomatite diphthéroide infantile. Arch. de méd. expér. etc. Juillet 1896.
22. Behring, Untersuchungsergebnisse betr. den Streptococcus longus. Centralbl. f. Bakt. Bd. 12. S. 192.
23. Bergé, Sur la pathogénie de la scarlatine. Comptes rend. de la société de biologie. 1893. p. 1012.
24. v. Besser, Über die Bakterien der normalen Luftwege. Zieglers Beiträge. Bd. IV. S. 331.
25. Bignami s. Marchiafava et Bignami.
26. Birch-Hirschfeld, Lehrb. d. allgem. Pathol. 1896.
27. Blaxall, A bacteriological investigation of the suppurative ear discharge occurring as a complication in scarlat fever. British med. Journal. 1894. 116.
28. Bochet, Recherches sur la virulence du pus dans les salpingites. La Semaine méd. 1894. p. 499.
29. Bonome, Diplococo pneumonico e batterio della setticemia dei conigli. Rif. med. 1891.
30. Derselbe, Fortschr. d. Med. 1891. Nr. 18.
31. Derselbe, Zur Ätiologie des Meningitis cerebrospinalis epidemica. Zieglers Beiträge. Bd. 8.
32. Bonvicini, Ricerche batteriologiche e sperimentali sulla eziologia della leucemia nel cane e nel bue. Bologna 1896.
33. Bordoni-Uffreduzzi, Neuer Streptococcus oder Diplococcus lanceolatus? Centralbl. f. Bakt. Bd. VII. S. 670.
34. Bornemann, Über das Antistreptokokkenserum. Wiener klin. Wochenschr. 1896. Nr. 51.
35. Boucheron, Sérothérapie antistreptococcique dans les dacryocystites purulentes. Sem. méd. 1896. p. 463.
36. Bourges, Myélite diffuse aiguë expérimentale produite par l'érysipélocoque. Arch. de méd. expériment. etc. 1893. p. 227.
37. Brault, Traitement des adénites inguinales a forme aiguë ou subaiguë. Lyon méd. 1894. Nr. 10 u. 11.
38. Brunner, Über Wundscharlach. Berl. klin. Wochenschr. 1895. S. 22—26.
39. Bulloch, The rôle of the Streptococcus pyogenes in human pathology. Lancet. April 1896.
40. Buss, Über die Beziehungen zwischen akutem Gelenkrheumatismus u. Angina. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1895. Bd. 54.
41. Bunzel-Federn, Über Immunisierung und Heilung bei der Pneumokokkeninfektion. Arch. f. Hygiene. Bd. 20.
42. Canon, Beiträge zur Kenntnis der Osteomyelitis mit Immunisierungsversuchen. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. 42. 1895.
43. Derselbe, Zur Ätiologie der Sepsis, Pyämie u. Osteomyelitis auf Grund bakteriologischer Untersuchungen des Blutes. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. 37. 1894.
44. Casper, Beitrag zur Ätiologie des Schweifekzems bei Pferden. Deutsche tierärztliche Wochenschr. 1896. Nr. 4 u. 5.
45. De Cérenville, Eguet, Tavel et Krumbein, Contribution à l'étude du streptocoque etc. Annales suisses des sciences méd. 1895.
46. Charrin, Le rhumatisme chronique et l'infection. La Semaine méd. 1894. p. 370.
47. Chatin, Contribution à la récherche des streptocoques dans l'air atmosphérique. Thèse. Lyon 1893. (n. Baumgartens Jahresbericht.)
48. Chvostek, Zur Ätiologie des Gelenkrheumatismus. Wiener klin. Wochenschr. 1895. Nr. 26.
49. Cipollone, Setticemia da streptocochi. Giornale med. del Real. escr. etc. 1893. p. 1285.
50. Cleves-Symmes, Untersuchungen über die aus der Luft sich absetzenden Keime. Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. 44. S. 135.

51. M. Cohn u. H. Neumann, Zur Bakteriologie des Keuchhustensputums. Arch. f. Kinderheilkunde. Bd. XVII.
52. Coley, The Treatement of Malignant tumours by repeated inoculations of erysipelas. American journal of the med. sciences. Vol. 105.
53. Claisse, Les infections bronchiques. Semaine méd. 1893. p. 257.
54. Czemetschka, Zur Kenntnis der Pathogenese der „puerperalen Infektion.“ Prager med. Wochenschr. 1894. S. 233.
55. David, Les microbes de la bouche. Paris 1890.
56. Dessy, Contributo all' etiologia delle endocarditi. Lo sperimentale. 1894.
57. Dörnberger, Über das Vorkommen der Streptokokken in der normalen und kranken Mundhöhle. Jahrb. f. Kinderheilkunde. Bd. 35. S. 395.
58. Doléris et Bourges, Sur un streptocoque à courtes chaînettes trouvé dans le pus d'un abscès pelvien. Semaine méd. 1894. p. 7.
59 Duflocq, Des déterminations pneumococciques pulmonaires sans pneumonie. De la splénisation à pneumocoques dans les états cérébraux. Arch. gén. de méd. 1894. p. 573.
60. Dunbar, Untersuchungen über choleraähnliche Wasservibrionen. Arbeiten aus d. kaiserl. Gesundheitsamte.
61. v. Dungern, Die Bedeutung der Mischinfektion bei Diphtherie. Zieglers Beiträge. Bd. 21.
62. Durante, Un cas d'endocardite végétante à pneumocoques. Gazette méd. de Paris. 1893. p. 313.
63. Eguet s. de Cérenville.
64. Emmerich, Über die Infektion, Immunisierung und Heilung bei kroupöser Pneumonie. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XVII. S. 167.
65. Emmerich u. Scholl, Klinische Erfahrung über die Heilung des Krebses durch Krebs-Serum (Erysipelserum). Deutsche med. Wochenschr. 1895.
66. Escherich, Die Darmbakterien des Säuglings. 1887.
67. d'Espine et Marignac, Note sur une espèce particulière de streptocoque retiré de sang d'un homme attient de scarlatine. Arch. de méd. expériment. Vol. 4. p. 458.
68. d'Espine, Le streptocoque scarlatineux. La Semaine méd. 1895. p. 224.
69. Fawitzky, Über Farbstoffproduktion durch den Pneumokokkus. Ein Beitrag zur Biologie dieser Bakterienart. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 50. S. 151.
70. Fiedler, Über Pleuritis rheumatica. Festschr. f. Th. Thierfelder. Leipzig 1894.
71. Finkelstein, Zur Kenntnis seltener Erkrankungen der Neugeborenen. Berl. klin. Wochenschrift. 1895. S. 496.
72. Finkler, Die akuten Lungenentzündungen als Infektionskrankheiten. Bergmann 1891.
73. Derselbe, Infektionen der Lunge durch Streptokokken und Influenzabacillen. Bonn (J. Cohen) 1895.
74. Fiocca, Sulla presenza di batteri patogeni nelle saliva di alcuni animali domestici. Ann. del istituto d' igiene del università di Roma. 1892.
75. Flügge, Die Mikroorganismen. 2. Aufl. 1886.
76. Fischer u. Levy, Über die pathologische Anatomie und die Bakteriologie der Lymphangitis der Extremitäten. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. 36. S. 621.
77. Dieselben, Bakteriologische Befunde bei Osteomyelitis u. Periostitis; Vorkommen des Diploc. pneum. Fraenkel und des Streptoc. pyog. Ibid. Bd. 36. S. 94.
78. Foà, Über die Infektion durch den Diplococcus lanceolatus. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XV. S. 369.
79. Foà et Scabia, Sulla immunità e sulla terapia della pulmonite. Gazetta med. dei Torino. 1823. Nr. 13—16.
80. Foà, Pneumococco, menigococco e streptococco pneumonico. Riforma med. 1891. Nr. 60.
81. Derselbe, Ancora sulle varietà biologiche del diplococco lanceolato. Riforma med. 1891. p. 218.
82. Foà e Carbone, Sull' infezione pneumonica. Ibid. Nr. 256.
83. A. Fraenkel, Baumgartens Jahresbericht 1893. S. 39.

84. B. Fraenkel, Über die infektiöse Natur der Tonsilitis lacunaris. Arch. f. Laryngologie. Bd. 4. S. 130.
85. E. Fraenkel, Diese Ergebnisse. Jahrg. I. Abt. I.
86. Derselbe, Über die sogen. Bednarschen Aphthen. Jahrb. d. Hamb. Staatskrankenanstalten. Bd. III. S. 380 u. Virchows Archiv Bd. 118. S. 484.
86a. Derselbe, Beiträge zur Pathologie und Ätiologie der Nasennebenhöhlenerkrankungen. Virchows Arch. Bd. 143. S. 42.
87. E. Fraenkel u. Reichel, Beiträge zur Kenntnis der akuten fibrinösen Pneumonie insbes. der Nierenveränderungen bei derselben. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 25. S. 230.
88. E. Fraenkel u. Sänger, Untersuchungen über die Ätiologie der Endokarditis. Virchows Arch. Bd. 108. S. 286.
89. Frosch u. Kolle, Die Mikrokokken in Flügges Mikroorganismen. 3. Aufl. Bd. II.
90. Gaertner, Beitrag zur Lehre von der septischen und pyämischen Infektion d. Uterus. Arch. f. Gynäkologie. Bd. 43.
91. Gamaleia, Sur l'étiologie de la pneumonie fibrineuse chez l'homme. Annales de l'institut Pasteur. 1888. Nr. 8.
92. Gawronsky, Über das Vorkommen von Mikroben in der normalen Urethra des Weibes. Münch. med. Wochenschr. 1894. Nr. 11.
93. Gerber u. Podack, Über die Beziehungen des sogen. primären Rhinitis fibrinosa und des sogen. Pseudodiphtheriebacillus zum Klebs-Löfflerschen Diphtheriebacillus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 154. S. 262.
94. Gessner, Diese Ergebnisse. Jahrg. I. Abt. III.
95. de Giaxa u. Pane, Immunisierung von Kaninchen gegen Streptokokken. Riforma med. 1896. Nr. 226.
96. Giraudeau et Rénon, Cholera nostras et contagion. Gazette hebdom. de méd. et de chirurgie. 1893. Nr. 47.
97. Goldscheider, Zur Lehre von den durch Streptokokken bedingten Erkrankungen. Centralbl. f. klin. Med. Bd. 14. Nr. 33.
98. Derselbe, Klinische u. bakteriologische Mittheilungen über Sepsis puerperalis. Charité-Annalen. 1893. S. 165.
99. Gottschalk u. Immerwahr, Über die im weiblichen Genitalkanale vorkommenden Bakterien und ihre Beziehungen zur Endometritis. Arch. f. Gynäkol. Bd. 50. S. 406.
100. Guillebeau, Zeitschr. f. Tiermedizin.
101. Haase, Beobachtungen über die Gehirnrückenmarkseuche der Pferde. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1896. Nr. 51.
102. Hahn, Zur Leichendiagnose der septischen und pyämischen Prozesse. Virchows Arch. Bd. 123. S. 1.
103. Hamburger, Streptococcus peritonitidis equi. Centralbl. f. Bakt. Bd. 19. S. 882.
104. Harbitz, Om atypike kroupöse Pneumonier speciell om Streptokokkenpneumoni. Festschrift i arledning af Prof. Heiberg 25 aars jubilaeum. Christiania 1895.
105. Heddaeus, Ein Fall von akuter Stomatitis durch Diplokokkus Fraenkel mit sekundär metastatischer Pneumonie. Münch. med. Wochenschr. 1896. Nr. 21.
106. van Heerwerden, Mikroorganismen by epidemische Cerebrospinalmeningitis. Dissert. Utrecht. 1893.
107. Henrici, Arbeiten aus dem bakteriol. Institut der technischen Hochschule zu Karlsruhe. Herausgegeben von Prof. Dr. Klein u. Prof. Dr. Migula. Bd. I. H. 1.
108. Heim, Über Streptococcus longus pypthoracos. Münch. med. Wochenschr. 1894. Nr. 22.
109. Heubner, Beobachtungen und Versuche über Meningococcus intracellularis. Jahrb. f. Kinderheilkunde. Bd. 43.
110. Herzfeld u. Herrmann, Bakteriol. Befunde in 10 Fällen von Kieferhöhleneiterung. Arch. f. Laryngologie 1896. Bd. III. H. 1 u. 2.
111. M. Herzog, The Diplococcus of Fraenkel as the case of otitis media acuta and cerebrospinal-meningitis. Medical Herald 1894.
112. Hess u. Borgeaud, Eine kontagiöse Euterentzündung, gelber Galt genannt (Mastitis catarrhalis infectiosa). Schweiz. Anl. f. Tierheilkunde. Bd. 30. S. 157.

113. Hewlett and St. Clair Thomson, Microorganismes in the healthy nose. Lancet 1895. 1. Juni.
114. Hewetson, The Relation of bacteria and bacterial products to the renal Lesions in typhoid fever. Johns Hopkins hospital Reports. Bd. IV. 1894.
115. A. Holst, Nye forsög med kjoedekokker fra mennoskelige affektioner. Norsk Magazin for Loegevidenskaten. 1891. Sept.
116. Derselbe, Über einen virulenten Streptokokkus. Ctbl. f. Bakteriologie. Bd. 19. S. 387.
117. Derselbe, Om kjedekokker og og yverbetaendelser hos kjör som oarsag til akut mavetarmkatarr hos mennesker. Christiania 1895. Ref. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 18. S. 543.
118. Holst and Prudden, Cerebrospinal-Meningitis in as Infant etc. Proceedings of New York publ. society 1890.
119. Honl, Diese Ergebnisse. Jahrgang I. Abteil. I.
120. Honl u. Pensina s. Pensina.
121. Jaccoud, Les angines pseudomembraneuses à pneumocoques. Semaine méd. 1893. p. 346.
122. Derselbe, Pleurésies à pneumocoques. Annales de médecine expériment. 1892. p. 89.
123. Jadassohn, Ueber Stomatitis aphthosa etc. Bericht d. schles. Gesellschaft f. vaterländ. Kultur. 1895.
124. H. Jaeger, Zur Aetiolgie der Meningitis cerebrospinalis epidemica. Ztschr. f. Hyg. Bd. 19. S. 351.
125. Jensen, Diese Ergebnisse. Jahrgang II. Artikel Druse.
126. Johne, Zur Kenntnis der seuchenartigen Cerebrospinalmeningitis der Pferde. Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin. Bd. XXII. S. 369.
127. Jordan, Die akute Osteomyelitis und ihr Verhältnis zu den pyogenen Infektionen etc. Beitr. z. klin. Chirurgie. 1893. S. 587.
128. Jngerslev, Chirurgische Scarlatina, eingeleitet von einer Lymphangitis brachii. Ztschr. f. klin. Med. 1896. Bd. 31.
129. Isaëff, Contribution à l'étude de l'immunité acquise contre le pneumocoque. Annales de l'Institut Pasteur. Bd. 7. S. 260.
130. Kister, Über den Meningococcus intracellularis. Ctbl. f. Bacteriol. Bd. 20. S. 148.
131. E. Klein, Report on a disease of cows prevasting at a farm, from which scarlatina has been distributed etc. Report of the medical officer etc. 1885/86.
132. Derselbe, The etiology of scarlat fever, proceedings of the royal society. Bd. 92. S. 158.
133. Derselbe, Über die angeblich von Dr. Crookshank entdeckten Kuhpocken. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 3. S. 491.
134. G. u. F. Klemperer, Versuche über Immunisierung und Heilung bei der Pneumokokkeninfektion. Berl. klin. Wochenschr. 1891.
135. Dieselben, Über die Heilung von Infektionskrankheiten durch nachträgliche Immunisierung. Berl. klin. Wochenschr. 1892.
136. Knorr, Beitrag zur Lehre von der Identität d. Streptoc. pyogen. u. d. Strept. erysipelatis. Berl. klin. Wochenschr. 1893. S. 699.
137. Derselbe, Experimentelle Untersuchungen über den Streptococ. longus. Jahrb. f. Hyien. Bd. 13. S. 427.
138. Kolomann-Szegö, Ein mit Serum behandelter Fall von Streptokokkendiphtherie. Deutsche med. Wochenschr. 1895. Nr. 51.
139. Kopfstein, Über das Brusthöhlenempyem. Prag 1895. Ref. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 20. S. 315.
139a. Korn, Bakteriologischer Befund bei einem Leberabscess. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 21. S. 433.
140. R. Kraus, Bakteriol. Blut- und Harnuntersuchungen. Ztschr. f. Heilkunde. Bd. XVII.
141. W. Kruse, Ziegl. Beitr. Bd. 12. S. 544.
142. Derselbe in Flügges Mikroorganismen. 1896. 3. Aufl.
143. Kruse u. Pansini, Untersuchungen über den Diplococcus pneumoniae und verwandte Streptokokken. Ztschr. f. Hygiene. Bd. XI. S. 279.
144. Kurth, Über die Unterscheidung der Streptokokken und über ihr Vorkommen, insbesondere des Streptoc. conglomeratus, bei Scharlach. Arbeiten a. d. kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. VII.
145. Derselbe, Über das Vorkommen von Streptokokken bei Impetigo contagiosa. Ebenda Bd. VIII. S. 294.

146. Kurth, Bakteriol. Untersuchungen bei Maul- u. Klauenseuche. Ebenda S. 439.
147. Derselbe, Bemerkungen zum angebl. Vorkommen d. Streptoc. involutus beim gesunden Vieh in Sardinien etc. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 20. S. 168.
148. Lachowicz, Über die Bakterien im Konjunktivalsack des gesunden Auges. Arch. f. Augenheilkunde. Bd. 30.
149. Landmann, Über das Vorkommen virulenter Streptokokken im Trinkwasser. Deutsche med. Wochenschr. 1893. Nr. 29.
150. Derselbe, Bakteriol. Untersuchungen über den animalen Impfstoff. Hygien. Rundschau 1895. Nr. 21.
151. Lannelongue et Achard, Étude expérimentale des ostéomyelites à staphyloc. et à streptocoques. Annales de l'institut Pasteur 1891. Nr. 4.
152. Lanz, Zum Begriff des „genius epidemicus". Deutsche med. Wochenschr. 1893. S. 224.
153. Lehmann u. Neumann, Lehrbuch u. Atlas der Bakteriologie. München 1896.
154. Lemoine, Variabilité dans la forme et dans les caractères du streptocoque. Arch. de médecine expériment. 1896. Nr. 2.
154a. Derselbe, Contribution à l'étude bactériologique des angines non-diphtériques. Annales de l'institut Pasteur. Déc. 1895.
155. E. Levy, Über die Mikroorganismen der Eiterung. Arch. f. experim. Pathol. Bd. 29.
156. Derselbe, Über die Ätiologie der Pleuritis. Prager med. Wochenschr. 1895.
157. Lesage et Pineau, Note sur un cas d'infection lente par le pneumocoque. Compt. rendus de la société de biologie. 1893. p. 127.
158. Liesenberg u. Zopf, Über den sogen. Froschlaichpilz (Leukonostok) etc. Beitr. zur Physiologie u. Morphol. niederer Organismen. Herausgegeben v. Zopf H. I. Leipzig 1892.
159. Lignières, Plaies d'été à streptocoques sur un cheval. Bulletin de la société centr. de médecine vétér. Bd. 98.
160. Derselbe, Actions pathogènes des infusions de fourages et d'avoines de bonne qualité. Ebenda Bd. 98. S. 561.
161. v. Lingelsheim, Beiträge zur Streptokokkenfrage. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 12. S. 308.
162. Derselbe, Experimentelle Untersuchungen über morpholog., kulturelle und pathogene Eigenschaften der verschiedenen Streptokokken. Ebenda Bd. 10.
163. Logucki, Ein Beitrag zur Ätiologie des peritonsillären Abscesses. Arch. f. Laryngol. Bd. 4.
164. Lucet, Recherches bacteriologiques sur la suppuration chez les animaux de l'espèce bovine. Annales de l'Institut Pasteur. 1893. Nr. 4.
165. Lustgarten und Mannaberg, Über die Mikroorganismen der normalen männlichen Harnröhre etc. Vierteljahrschr. f. Dermatol. Bd. 14. S. 905.
166. Mannaberg, Zur Ätiologie des Morbus Brightii acutus. Ctbl. f. klin. Med. 1888. Nr. 30.
167. de Marbaix, Étude sur la virulence des streptocoques. La Cellule. Bd. 8.
168. Marchiafava e Bignami, Note sull' infezione pneumonica. Riforma medica 1892. Nr. 251.
169. Marinesco, Demonstration auf dem II. Congrès français de médecine moderne. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 18. S. 336.
170. Marmorek, Versuch einer Theorie der septischen Krankheiten. Stuttgart 1892. Enke.
171. Derselbe, Traitement de l'érysipèle par le sérum antistreptococcique. Semaine médic. 1895. Nr. 17.
172. Derselbe, Le streptocoque et le sérum antistreptococcique. Annales de l'Institut Pasteur. Bd. 9.
173. Marot, Un streptocoque à culture apparente sur pomme de terre. Archiv de médecin. expérim. 1893. S. 548.
174. Maximovitsch, Zur Frage über die Dielenverunreinigungen der Krankenanstalten mit Mikroben. Wratsch 1894. Nr. 16. Ref. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 18. S. 128.
175. Méry, Sur une variété de streptocoque, réfractaire au serum de Marmorek. Société de biologie. Sitzung vom 18. April 96.
176. E. Meyer, Bakteriol. Befunde bei Angina lacunaris. Arch. f. Laryngol. Bd. 4. S. 63.
177. Derselbe, Bakteriol. Befunde bei Rhinitis fibrinosa. Ebenda S. 249.
178. Miller, Die Mikroorganismen der Mundhöhle. Leipzig 1889. C. Thieme.

179. Mills, Méningite à pneumocoques. Journal publié par la société royale des sciences de Bruxelles 1892. Nr. 29.
180. Mircoli, Genesi infettiva del rachitismo. Gazetta degli ospedali 1891. Nr. 64.
181. Derselbe, Sull' essistenza di microorganismi piogeni in alcuni casi di rachitismo. Giornale della R. Academia di medicina di Torino 1892. Nr. 2.
182. Monnier, Contribution à l'étude de la fonction hémorrhagique. La médecine moderne 1896. S. 56.
183. Monod, Associations de microbes aërobies et anaërobies. Semaine médicale 1895. S. 224.
184. Moore, Observations of the morphology, biology and pathogenic properties off 28 streptococci found off the investigations of animal diseases. Washington Governement printing office 1893. Nr. 1.
185. Moos, Histologische und bakteriologische Untersuchungen über Mittelohrerkrankungen bei den verschiedenen Formen der Diphtherie. Ztschr. f. Ohrenheilkunde. Bd. 20.
186. Mosny, Etude sur la bronchopneumonie. Thèse. Paris 1891.
187. Derselbe, Etude sur les lésions histologiques et les causes bactériennes de la bronchopneumonie. Médecine moderne. 19 nov. 1891.
188. Derselbe, Sur la vaccination contre l'infection pneumonique. Arch. de méd. expérim. 1892. p. 195. Semaine médic. 1892. p. 98.
189. Nauwerck, Mykotisch-peptisches Magengeschwür. Münch. med. Wochenschr. 1895.
190. Neelsen (Perls), Lehrbuch der allgem. Pathologie. 3. Aufl. 1893.
191. v. Nencki, Recherches chimiques sur les microbes produisant l'inflammation des glandes mammaires des vaches et des chèvres laitières. Archiv des sciences biolog. publ. par l'Instit. impér. de méd. expérim. à St. Petersbourg. Bd. I. S. 25.
192. Netter, Le pneumocoque. Archiv. de méd. expérim. 1890. p. 677.
193. Derselbe, Fréquence rélative des affections dues aux pneumocoques etc. Compt. rend. des séances de la societé d. biologie. 26 juillet 1890.
194. H. Neumann, Zur Lehre von der Sepsis. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 19. Supplement.
195. v. Oettinger et Marineso, De l'origine infectieuse de la paralysie ascendante aiguë ou maladie de Landry. Semaine médic. 1895. Nr. 6.
196. Orth, Über die Ätiologie der experimentellen mykotischen Endokarditis. Virch. Arch. Bd. 103. S. 333.
197. Derselbe, Über bakterielle Ausscheidungserkrankungen d. Nierenmarks. Nachricht d. königl. Gesellsch. d. Wissensch. zu Göttingen. 1895. H. I.
198. Pane, Sulla diagnosi differenziale fra lo streptococco dell' erisipela e lo streptococco piogeno. Giornale dell' associazione dei medici e naturalisti di Napoli 1893.
199. Derselbe, Über die Bedingungen, unter welchen der Streptococcus pyogenes die Nährgelatine verflüssigt. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 16. S. 228. Italienisch in d. Riforma medica 1894. S. 654.
200. Derselbe, Über einige vom septischen Speichelbacillus unter besonderen Lebensbedingungen angenommene Eigentümlichkeiten. Berl. klin. Wochenschr. 1894. Nr. 19.
201. Derselbe, Zur Mischinfektionsfrage. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 16. S. 434.
202. Panienski, Die Epidemie von Genickstarre in der Garnison Karlsruhe während des Winters 1892/93. Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1895. H. 8 u. 9.
203. Pansini, Alcuni casi di nefrite primaria acuta da diplococco di Fraenkel. Riforma medica 1893. Nr. 10—12.
204. Parascandolo, Ricerche batteriologiche dell' aria d' una camera pes operazioni chirurgiche nell' ospedale degli Incurabili. Riforma medica 1893. Nr. 44 u. 45.
205. Derselbe, Ricerche batteriologiche comparative sullo streptococcus pyogenes, erysipelatis e su di uno streptococco isolato del sangue di otto infermi. Riforma media 1894. Nr. 50. p. 258—260.
206. Pasquale, Vergleichende Untersuchungen über Streptokokken. Zieglers Beitr. Bd. XII. S. 433.
207. Pasquay, Über pathogene Bakterien im Münch. Kanalwasser. Forschungsberichte über Lebensmittel und ihre Beziehungen zur Hygiene. 1895. S. 126.
208. Pésina u. Honl, Beitrag zur Kenntnis der associativen Wirkung der Bakterien. Internat. klin. Rundschau 1894. Nr. 49, 50.

209. Petruschky, Untersuchungen über Infektion mit pyogen. Kokken. I. Bluntuntersuchungen bei lebenden Kranken. Ztschr. f. Hygiene. Bd. 17. 1894.
210. Derselbe, Untersuchungen über Infektion mit pyogen. Kokken. II. Die verschiedenen Erscheinungsformen der Streptokokkeninfektion. Ebenda Bd. 18. S. 413.
211. Pfister, Beitrag zur Lehre von den septischen Erkrankungen. Langenbecks Archiv. Bd. 49. 1895. H. 3.
212. E. Pfuhl, Über die Infektion von Schusswunden durch mitgerissene Kleiderfetzen. Ztschr. f. Hygiene. Bd. 13.
213. Podack u. Gerber s. Gerber.
214. Podack, Über die Beziehungen des sogen. Masernkroups zu den im Gefolge von Diphtherie auftretenden Erkrankungen des Mittelohrs etc. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 56. H. 1 u. 2.
215. Pospischill, Jahrbuch f. Kinderheilkunde. Bd. 44. S. 231.
216. Port, Tod an Septikämie nach einer Zahnextraktion. Münch. mediz. Wochenschr. 1895. S. 863.
217. Prioleau, De l'orchite pneumonique. Semaine médic. 1894. S. 375.
218. Prudden, A study an the etiology of exsudative Pleuritis. New York medical Journal 1893.
219. Quadu, Meningite cerebrospinale epidemica. Rif. med. 1895.
220. Queyrat, Mikroorganismes dans la trachéo-bronchite simple. Comptes rendus de la soc. de biologie 1893. S. 211.
221. v. Ranke, Zur Scharlachdiphtherie. Münch med. Wochenschr. 1896. Nr. 42.
222. Marie Raskin, Ätiologie der wichtigsten Komplikationen des Scharlach. Wratsch 1888.
223. Righi, Sulla presenza del diplococco de Fraenkel nel sangue, nelle urine e nelle feci degli ammalati di meningite cerebrospinale epidemica. Riforma med. 1895. Nr. 146.
224. Roger, Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 18. S. 336.
225. Roncali, Contributo allo studio delle infezioni consecutive alle fratture esposte sperimentali. Policlinico Vol. II. 1895.
226. Rohrer, Zur Morphologie der Bakterien des Ohrs und des Nasenrachenraums. Zürich 1889.
227. Russel and Chaeneere, On an outbreak of scarlat fever in Glasgow concited with an Epidemic Trat Eruption in Milchcow at Jappston. Glasgow medical Journal 1893.
228. Sabrazès et Mongour, II. Congrès français de médecine interne. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 18. S. 336.
229. Sanfelice, Sull' aria di alcuni ambienti abitati. Annale dell' Istituto d' igiene dell'Università di Roma 1893. S. 399.
230. Derselbe, Über einen Befund an von Maul- und Klauenseuche befallenen Tieren. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 16. S. 896.
231. Scherer, Zur Diagnose der epidemischen Cerebrospinalmeningitis. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 17. S. 433.
232. Schottelius, Über einen bakteriolog. Befund bei Maul- und Klauenseuche. Ctbl. f Bakteriologie. Bd. XI. S. 75.
233. Schreier, Zur Ätiologie und Pathogenese der Periostitis dentalis. Österreich. Vierteljahresschr. f. Zahnheilkunde. 1893.
234. J. Seitz, Streptococcus aggregatus. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 20. S. 854.
235. Sieber-Schoumoff, Recherches sur les streptocoques pathogènes. Archives des sciences biologiques de St. Petersbourg. 1892 S. 265.
236. Silvestrini und Baduel, Immunità conferita ai conigli con l' estratto glicerico di conigli morti di pneumococcemia. Gazetta degli ospedali 1894. S. 398.
237. Dieselben, Vaccinazione, terapia etc. nell' infezione pneumonica. Il Policlinico 1894. S. 568.
238. K. Singer, Beitrag zur Lehre von der Streptokokkeninfektion. Dissert. Würzburg 1893.
239. Sittmann, Bakteriol. Blutuntersuchungen etc. Arch. f. klin. Med. Bd. 53. H. 3 u. 4.
240. Sokolowski, Über die idiopathische fibrinöse Bronchitis. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 56.

241. Solowjew, Bakterioskop. Untersuchungen des Staubes der Spitalzeughäuser. Wratsch 1895. Nr. 12.
242. Stendtner, Zur Ätiologie der Angina follicularis. Münch. med. Wochenschr. 1891. Nr. 26.
243. Steinmetz u. Levy, Studien über Diploc. pneumon. Fraenkel. Arch. f. experim. Pathologie 1896.
244. L. Stern, Beiträge zur bakteriolog. Kenntnis der Otitis media purul. chron. Ztschr. f. Ohrenheilkunde. Bd. 26.
245. Sörensen, Über Scharlachdiphtheritis. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 19.
246. Sternberg, Der Mikrokokkus der Sputumseptikämie. Deutsche med. Wochenschr. 1887. Nr. 3.
247. Stooss, Zur Ätiologie und Pathologie der Anginen, der Stomatitis aphthosa u. des Soors. Mitteilungen aus d. klin. u. mediz. Institut d. Schweiz. III. Reihe. 1895. H. 1.
248. Tangl, Zur Frage der Scharlachdiphtheritis. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 10. Nr. 1.
249. Tavel, s. unter Cérenville.
250. Thérèse, s. Widal u. Thérèse.
251. Cl. Thomson and Hewlett, Microorganism in the healthy nose. Lancet 1895. Juni.
252. Thue, Bidrag til Pleuritens aetiologi. Norsk. magaz. f. laegevidensk. 1895.
253. Trambusti, Contributo allo studio dell' eziologia della meningite cerebro-spinale negli animali. Moderno zooiatro. August 1895.
254. Traversa, Un caso acutissimo di pseudoleucemia linfatica. Riforma medica 1893. Nr. 153.
255. Trousseau, Gazette des hôpitaux. 1893.
256. Ucke, Ein Beitrag zur Epidemiologie des Erysipels. Centralbl. f. Bakt. Bd. 21. S. 311.
257. Unna, Phlyktaenosis streptogenes, ein durch Streptokokkenembolisation erzeugtes akutes Exanthem. Deutsche Medizinalzeitung 1895. S. 569.
258. Vahle, Das bakteriolog. Verhalten des Scheidensekrets Neugeborener. Ztschr. f. Geburtshülfe. Bd. 32. S. 368.
259. Vassale e Montannaro, Sull' immunità contra il diplococco pneumonico conferita coll estratto glicerico di polmone epatizzato. Gazetta degli ospedali 1891. Nr. 19.
260. Veillon, Recherches sur l'étiologie et la pathogénie des angines aiguës non diphtheritiques. Arch. méd. expérim. 1894. S. 161.
261. Venturi, Meningite cerebro-spinale ed endocardite postumi di pneumonite crupale. Lo sperimentale 1893 p. 152.
262. Veillon et Hallé, Etude bactériologique des vulvo-vaginites chez. les petites filles et du conduit vulvo-vaginal à l'état sain. Arch. de médecine expériment. 1896.
263. Vincent, Sur les microbes existant à la surface des pièces de monnaie. Revue d'hygiène 1895.
264. Vincenzi, Su di un nuovo streptococco patogeno. Archivio per le scienze mediche. 1889 p. 405.
265. Volterra, Gangrena del prepuzio da streptococco. Commentario cliniche delle malattie cutanee etc. 1894. Nr. 4.
266. Wargunin, Über Mikroorganismen in den Lungenwegen gesunder Tiere. Wratsch 1887.
267. Washbourn, Cases of Pleurity caused by the Pneumococcus with constitutional symptoms resembling chose of pneumonia. Medico-chirurgical Transactions. Bd. 77. S. 179.
268. Wassermann, Über differentielle Diagnostik von entzündl. Lungenaffektionen. Deutsche med. Wochenschr. 1893. S. 1201.
269. Weichselbaum, Ätiologie der Endokarditis. Zieglers Beitr. Bd. 4.
270. Welch, Report of Dr. Welch's Remarks on the Diploc. pneumon. at the meeting of John Hopkins Hospital. John Hopkins Hospital Bulletin. Juli 1890.
271. Derselbe, The micrococcus lanceolatus with especial reference to the etiology of acute Lobar-Pneumonia. Ibid. 1892. S. 125.
272. Widal et Besançon, Endocardite végétante expérimentale etc. Semaine méd. 1894. p. 195.
273. Dieselben, Les streptocoques de la bouche normale et pathologique. Ibid. p. 364.

274. Dieselben, Des diverses variétés de streptocoques etc. Arch. de méd. expérim. 1896. Nr. 3.
275. Widal et Thérèse, Purpura et erythème à streptocoques. Semaine méd. 1894 p. 78.
276. Wigura, Über Quantität und Qualität der Mikroben auf der menschl. Haut. Wratsch 1895. Nr. 14.
277. S. Wolf, Beiträge zur Kenntnis der Wirkungsweise der Staphylokokken- und Pneumokokkenstoffwechselprodukte. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 20. S. 575.
277a. von Wunschheim, Zur Ätiologie der Nephritis suppurativa. Ztschr. f. Heilk. Bd. XV. S. 894.
278. Zacharbékow, Zur Bakteriologie der Petersburger Milch. Ref. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 18. S. 129.
279. Zenoni, Über die Frage der Homologie der Streptokokken. Centralbl. f. Bakt. Bd. 21. S. 10.
280. Zieleniew, Über bakterielle Verunreinigung der Spitalgeräte. Wratsch 1895. Nr. 13. Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 18. S. 61.
281. Zörkendörfer, Zur Bakteriologie der Meningitis suppurativa. Prag. med. Wochenschr. 1893. Nr. 18.
282. Zschokke, Beitrag z. Kenntnis d. gelben Galts. Landwirtschaftl. Jahrb. d. Schweiz. Bd. VII. S. 200.

Es giebt wenige Mikroorganismen, bei deren Studium die prinzipiellen Wandlungen, welche die junge Wissenschaft der Bakteriologie durchgemacht hat, in so klarer Weise hervortreten, wie bei den Streptokokken. Im Anfange, als morphologische, geringfügige Unterschiede in Wachstum und Virulenz der Mikroben genügend erschienen zur Schaffung neuer Species, schien die Zahl differenter Streptokokkenarten eine recht bedeutende zu sein und schon in der zweiten Auflage des Flügge'schen (75) Lehrbuchs (1886) konnten fünf pathogene und zwei saprophytische Arten unterschieden werden und jetzt wird die Zahl der als differente Species beschriebenen Streptokokkenarten kaum unter 25 betragen. Je mehr man dagegen eingesehen hat, dass das Kochsche Gesetz von der Konstanz der Form und Wachstumsart der Spaltpilze nur sehr bedingte Geltung hat, je mehr man zugeben musste, dass die Virulenz ein äusserst variabler Faktor und damit auch viele chemische Leistungen der Pilze veränderlich seien, umsomehr ist man zu der Überzeugung gekommen, dass alle Versuche, die Streptokokken zu klassifizieren, in Stich lassen; sie spotten, wie Lehmann (153) sehr richtig bemerkt, jeder sicheren Arteinteilung.

Gerade deswegen ist es von prinzipiellem Interesse, eine kurze Darstellung der zahlreichen Versuche zu geben, die verschiedensten Streptokokken von einander zu unterscheiden.

Systematik der Streptokokken.

Am kürzesten konnte sich die Unterscheidung halten zwischen dem Streptococcus pyogenes und dem Streptococcus erysipelatos. Schon Baumgarten (18) hat mit klarem Blick der Aufstellung dieser beiden Arten widersprochen und E. Fränkel (85) hat im ersten Jahrgang dieses Werkes die weitere Entwickelung der Lehre von der Identität dieser beiden Strepto-

kokken geschildert. Trotzdem halten nicht nur einzelne Autoren noch an der Artdifferenz fest, sondern auch in vielen Lehrbüchern ist die alte Auffassung noch nicht aufgegeben. Es ist äusserst lehrreich zu sehen, wie immer neue Methoden ersonnen werden, um Differenzen der verschiedenen Streptokokken herauszufinden und wie schliesslich doch alle versagen. — Nachdem man eingesehen hatte, dass man auf dem bisherigen Wege, alle möglichen kleinen Differenzen der Morphologie und der Kulturen zur Aufstellung neuer Arten zu verwenden, zur Aufstellung zahlloser Streptokokken-Species kommen würde, hat zuerst Behring (22) in Gemeinschaft mit von Lingelsheim, Boer und Knorr der Versuch gemacht, eine wirkliche Systematik der Streptokokken zu begründen. Behring erklärte, dass weder das mikroskopische Aussehen, noch das Verhalten beim Tierexperiment, noch endlich das Wachstum auf Gelatine — oder Agarnährböden von wesentlicher Bedeutung seien; nur das Wachstum in frischen Bacillenkulturen erlaube eine brauchbare Gruppierung. Er unterscheidet danach zwei Arten: A. Streptococcus brevis. B. Streptococcus longus. Die erstere Gruppe soll die Gelatine in geringem Umfang verflüssigen, auf Agar mehr in Gestalt eines gleichmässigen Rasens wachsen und durchweg der pathogenen Eigenschaften entbehren; während dagegen die zweite Gruppe mehr das typische Wachstum der pyogenen Streptokokken aufweist und stets für irgend eine Tierart (meistens weisse Mäusse) pathogen ist. Innerhalb der einzelnen Hauptklassen sind noch Unterabteilungen zu unterscheiden; so unterscheidet von Lingelsheim (161, 162) noch einen Streptococcus conglomeratus wegen seiner besonderen Neigung Zoogloen zu bilden, ein Organismus, der jedenfalls mit dem von Kurth (144) beschriebenen, häufig bei Skarlatina gefundenen, identisch ist. Behring teilt den Streptococcus longus in zwei grosse Gruppen ein: I. Die Bouillon trübenden Streptokokken: (bes. Erysipel, Angina, Phlegmone). II. Die Bouillon nicht trübenden Streptokokken. Diese Gruppe zerfällt in drei Unterarten: a) schleimigen Bodensatz bildende Arten (Phlegmonen, Pneumonien, puerperale Affektionen), b) Schuppen und Bröckelchen bildende Arten. Streptococcus conglomeratus, (Scharlach, schwere Pyämie). c) Arten, die sich zu grossen Konvoluten zusammenballen und Neigung haben, an der Glaswand festzuhaften. (Bis jetzt nur bei Pferdepneumonie gefunden.) — Diese Einteilung wird aber dadurch wieder illusorisch gemacht, dass sich bei weiteren Versuchen ergab, dass ein Tier, welches gegen denjenigen Streptokokkus immun geworden ist, der für dasselbe am meisten virulent ist, auch gegen alle anderen Streptokokken Immunität erlangt hat (Knorr [136]). Behring selbst lässt daher

[1]) Es ist mit den Thatsachen nicht vereinbar, wenn Frosch und Kolle (89) gerade „die Vertreter des streng pathologisch-anatomischen Standpunktes in der Bakteriologie“ für die Aufstellung zahlreicher Streptokokkenarten verantwortlich machen wollen. Baumgarten hat gerade aus allgemein-pathologischen und pathologisch-anatomischen Gründen widersprochen.

eine spezifische Differenz der zum Streptococcus longus gehörigen Gruppen fallen. — Auch Kurth (144) glaubt durch Berücksichtigung besonderer Momente die Streptokokken differenzieren zu können. Er sieht als solche an: 1. die Züchtung in Bouillon; 2. das zum Wachstum erforderliche Temperaturminimum; 3. die Virulenz gegenüber weissen Mäusen; 4. die Lebensdauer in Bouillonkulturen. Aber auch Kurth giebt kein sicheres Urteil darüber ab, ob die auf diese Weise differenzierten Kokken wirklich verschiedene Species oder nur Varietäten einer und derselben Grundform sind.

Die Mehrzahl der nachfolgenden Untersucher hat sich diesem Einteilungsversuch nicht angeschlossen. Und thatsächlich ist leicht zu zeigen, dass sämtliche angegebenen Unterscheidungsmerkmale wenig konstant sind. Schon die Angabe, dass die kurzen Streptokokken avirulent, die langen dagegen virulent sind, ganz abgesehen davon, dass man hinzufügen müsste, für welche Tierart die Virulenz vorhanden sein soll, ist nicht durchweg aufrechtzuerhalten. So bemerkt schon Marot (173), dass bei Erysipel kurze, virulente Kokken vorkommen und ich habe öfter gesehen, dass äusserst lange, im Speichel gesunder Menschen vorkommende Streptokokken völlig avirulent waren, d. h. weder bei Mäusen und Meerschweinchen, noch Kaninchen und Hunden bei subcutaner Impfung irgendwelche krankhafte Erscheinungen machten. Andererseits habe ich in einem Falle von Pyämie mit Muskelabscessen einen Streptococcus brevis gezüchtet, der auch in den Organen des Menschen Ketten von nie mehr wie höchstens 6—8 Gliedern bildete und sich als sehr infektiös für Kaninchen erwies. Arloing (4) giebt sogar an, dass er eine Umwandlung des Streptococcus longus in den Streptococcus brevis durch die Kultur beobachtet hat; doch ist seine Beobachtung deswegen mit einiger Skepsis aufzunehmen, weil er zu gleicher Zeit den Übergang der Kokken in Bacillen und umgekehrt beschreibt. Doch habe ich selbst mehrfach gesehen, wie ursprünglich lange Ketten bildende Kokken, wenn sie ca. 14 Tage in nicht ganz gut regulierten Brutöfen in Bouillonkulturen gehalten wurden (Schwankung der Temperatur zwischen 34 und 39°), immer kürzere Ketten bildeten und auch bei wiederholten Übertragungen auf Bouillon ihre alte Eigenschaft, lange Ketten zu bilden, nicht wiedererlangten. Umgekehrt giebt Eguet (63) an, dass man die Länge der Ketten beliebig gestalten kann und Streptococcus breves in longi umzuwandeln imstande ist bei Benutzung von mit Zucker versetzter Bouillon. Auch die übrigen Eigenschaften, besonders das verschiedene Verhalten in Bouillonkulturen, sind äusserst variabel und Pasquale (206) hebt sehr richtig hervor, dass zwar im allgemeinen die kurzen Streptokokken die Bouillon zu trüben pflegen, oft aber bei ein und derselben Art im Verlauf der weiteren Züchtung ein bestimmtes Charakteristikum in sein Gegenteil umschlägt. Petruschky (210) hat zwar ausgeführt, dass die von menschlichen Krankheitsfällen gezüchteten Streptokokken, wenn sie auch in ihrer Virulenz für weisse Mäuse eminente Verschiedenheit darbieten, keine

wesentlichen kulturellen Differenzen aufweisen. Dem Satz wäre nur beizustimmen, wenn man noch das Wort „konstant" hinzufügte; sonst gehe ich soweit, zu behaupten, dass sogar verschiedene Kolonien eines Streptokokkus in Bouillonkulturen zunächst erhebliche Unterschiede zeigen können, die sich dann allmählich verwischen. Ich habe öfter gefunden, dass bei diphtherischen Prozessen des Rachens neben Diphtheriebacillen 3—4 verschiedene „Arten" von Streptokokken vorhanden waren, d. h. wenn ich von einer Platte mehrere Streptokokkenkolonien in Bouillon übertrug, trübte die eine die Bouillon, die andere liess sie klar; die eine bildete einen feinkörnigen, die andere einen mehr schleimigen Bodensatz. Das Gleiche kann man auch bei den Streptokokken der normalen Mundhöhle finden. Es sprechen diese Beobachtungen wohl besonders zwingend gegen die v. Lingelsheim-Behringsche Einteilung; denn man wird nicht annehmen können, dass im normalen Speichel verschiedene Streptokokken„arten" vorhanden sind. Aus diesen Gründen ist die von Behring vorgeschlagene Einteilung von den meisten Forschern abgelehnt worden; nur Frosch und Kolle halten noch an ihr fest, indem sie die entgegenstehenden Beobachtungen ignorieren und behaupten, dass der Streptococcus brevis gar keine Tierpathogenität besässe und nicht in Streptococcus longus übergeführt werden könne.

Ebenso wenig wie die Züchtung in Bouillon vermag Kultivierung in anderen Nährsubstanzen sichere Anhaltspunkte für die Differenzierung zu geben. Eguet hat Streptokokken verschiedenster Herkunft in Milch gezüchtet und gefunden, dass sie stets die Milch unter Klümpchenbildung zur Gerinnung bringen, nur manche Dipplokokken sollen sich abweichend verhalten (sie verwandeln bei der Gerinnung die Milch in eine gleichmässig feste Masse). Auf das Verhalten in den Kartoffelkulturen hatte schon v. Lingelsheim Wert gelegt, indem er hervorhob, dass die langen Streptokokken nur äusserst spärlich und oder gar nicht auf Kartoffeln gedeihen. Marot, der lange Streptokokken fand, die auch auf Kartoffeln gut gediehen, will nun gerade eine Gruppierung der Kettenkokken in solche vornehmen, die auf Kartoffeln gedeihen und solche, die es nicht vermögen. Die Unmöglichkeit dieses Vorschlags ergiebt sich schon aus den Resultaten der ausführlichen Untersuchungen Pasquales, der eigentlich alle Arten auf Kartoffeln gedeihen sah und nur zugiebt, dass die kurzen Kettenkokken im allgemeinen üppiger darauf wachsen, als die langen. Es kommt noch hinzu, dass das Verhalten der Streptokokken auf der Kartoffel ebenfalls äusserst variabel ist; aus unbekannten Gründen kann ein Streptokokkus, der anfangs auf der Kartoffel nicht oder kümmerlich wuchs, plötzlich üppige Kolonien entfalten und umgekehrt. Endlich hat man von der Züchtung auf besonderen Nährböden grössere Erfolge erhofft. So hat Pane (198—200) angegeben, dass die Erysipelkokken Bouillon, welche Spuren von Glykose enthält (0,01—0,05 %), trüben, dagegen dies nicht thun, wenn die Bouillon 0,1 % oder mehr Glykose ent-

hält; für die pyogenen Streptokokken soll es dagegen gleichgültig sein, ob viel oder wenig Glykose in der Bouillon vorhanden ist. Sie trüben entweder konstant die Bouillon oder sie thun es nicht. — Noch besser eignet sich zur Differenzierung die Kultivierung auf 14 % Fischleimgelatine, die erst bei einer Temperatur von 30° flüssig wird. Hier bringen nämlich die pyogenen Streptokokken bei einer Temperatur von 28—29° regelmässig Verflüssigung der Gelatine hervor, die nicht pyogenen lassen sie dagegen starr. Diese Angaben wären ja gewiss von Wichtigkeit, wenn nicht andrerseits feststände, dass zwischen entzündungs- und eitererregenden Mikroben nur graduelle Unterschiede beständen und sich unter den von Pane selbst untersuchten, die Gelatine nicht verflüssigenden Streptokokken nicht auch einer sich befand, der entschieden pyogene Eigenschaften besass, nämlich der aus einem Blasengeschwür stammende Streptokokkus. Auch Babes und Proca (16) wollen die Gelatine verflüssigende Kettenkokken als eine Species für sich angesehen wissen; es fehlt aber noch der Nachweis, dass es sich um eine wirklich konstante Eigenschaft handelt. Schon Escherich (66) hat bekanntlich von seinem aus dem Duodenum gezüchteten Streptokokkus angegeben, dass er die Gelatine verflüssigt; nun ist es wohl kaum zweifelhaft, dass dieser Mikroorganismus aus der Mundhöhle erst in den Darm gelangt, wahrscheinlich auch mit den in der Mundhöhle lebenden identisch ist; jedenfalls müsste man aber erwarten, auch in der Mundhöhle die Gelatine verflüssigende Arten zu finden, was nicht der Fall ist. Es wäre nun aber sehr wohl möglich, dass die aus der Mundhöhle in das Duodenum gelangenden Kettenkokken infolge der völlig veränderten Lebensbedingungen zunächst Eigenschaften gewinnen, die ihnen gestatten, auch auf künstlichen Nährböden peptonisierende Fermente zu produzieren. Man müsste demnach untersuchen, ob diese Eigenschaft erhalten bleibt, wenn man diese Organismen wieder an die alte Lebensweise in der Mundhöhle gewöhnt. Versuche, die ich begonnen habe, solche Kettenkokken auf sterilisiertem Speichel zu züchten, ergeben aber thatsächlich, dass die verflüssigende Eigenschaft nicht unveränderlich bestehen bleibt. — Ähnliches gilt wohl auch von der Fähigkeit der Pigmentproduktion, die von verschiedenen Autoren bei manchen Streptokokkensorten beobachtet worden ist. So giebt schon Pasquale an, dass verschiedene Streptokokken die Fähigkeit besitzen, Pigmente zu bilden, deren Farbe zwischen gelbbraun, gelbrötlich und blutrot schwankt. Diese Eigenschaft scheint vor allem in flüssigen Nährsubstraten und bei niedriger Temperatur ausgeprägt zu sein, wird jedoch auch in Gelatinestichkulturen und bei Bluttemperatur nicht vermisst. Pasquale glaubt, dass die Pigmentbildung allen Kettenkokken zukommt, welche bei Kaninchen Septikämie erzeugen können. Auch Babes und Proca sprechen von pigmentbildenden Kettenkokken. Die übrigen Untersucher berichten jedoch nichts davon oder stellen eine Pigmentbildung direkt in Abrede (Eguet), nur Henrici (107) erwähnt einen aus Käse gezüchteten

Streptococcus stramineus, der als strohgelb glänzende Auflagerung wächst. Es ist ungemein auffallend, dass die bei Tuberkulose so häufig vorkommenden Streptokokken in Italien die Fähigkeit der Pigmentbildung besitzen, bei uns dagegen, wie ich selbst oft genug festgestellt, durchaus farblos wachsen. Das weist schon darauf hin, dass auch in der Pigmentbildung kein wesentliches Artkriterium liegen kann, dass vielmehr zufällige, äussere Bedingungen dafür verantwortlich zu machen sind. Es kann das um so weniger überraschen, als wir auch bei anderen Mikroben mitunter pigmentbildende Rassen zu sehen bekommen, ohne doch deswegen daraufhin neue Arten aufzustellen, z. B. bei den Mikroben der Hühnertuberkulose (Kruse [141]). Auch eine so eigentümliche und komplizierte Lebensthätigkeit, wie die der Phosphorescenz, ist bei den vielen choleraähnlichen Wasservibrionen variabel (Dunbar [60]) und kann selbst bei echten Choleravibrionen durch äussere Einflüsse hervorgerufen werden (Hueppe).

Wenn wiederum andere Autoren durch das nähere Studium der chemischen Thätigkeit der Streptokokken Anhaltspunkte für eine Systematik zu gewinnen hofften, so stellte sich auch hier bald die Nichtigkeit dieser Hoffnungen heraus. Wie schon im ersten Jahrgang berichtet, hat Frau Sieber-Schoumoff (235) unter v. Nenkis Leitung in der Produktion verschiedener Milchsäuren eine prinzipielle Differenz zwischen dem Kettenkokkus der Wundrose und dem der Eiterungen sehen wollen. Baumgarten hat schon darauf hingewiesen, wie nach den eigenen Angaben der Verfasserin, auch diese Eigenschaft nicht konstant ist und wie z. T. das, was Verfasserin beweisen will, vorausgesetzt ist, wenn sie behauptet, dass, wenn bei einem Erysipel Kettenkokken gefunden werden, die inaktive Milchsäure bilden, es sich eben nicht um Erysipelkokken, sondern um Eiterkokken handelt. Auch die Versuche von Parascandolo (204, 205) sind nicht glücklicher gewesen, trotzdem sie mit grosser Sorgfalt ausgeführt wurden. Parascandolo hatte drei verschiedene Streptokokken gezüchtet (einen von gewöhnlicher Eiterung, einen aus einem Fall von Wundrose und einen aus Pyämiefällen), die er zunächst weder morphologisch noch biologisch zu differenzieren wusste. Während er nun bei Prüfung des biochemischen Verhaltens dieser Kettenkokken, den der Wundrose und der Eiterung im wesentlichen von gleicher Beschaffenheit fand, ergaben sich für seinen aus den Pyämiefällen gezüchteten Kettenkokkus folgende Unterschiede: 1. er war im Gegensatz zu den beiden anderen kein Säure-, sondern ein kräftiger Alkalibildner; 2. er reduzierte indigschwefelsaures Natron; 3. er produzierte weder Milchsäure noch Schwefelwasserstoff; 4. er zersetzte bei Züchtung auf traubenzuckerhaltigen Nährböden den Traubenzucker viel weniger, als die anderen Kettenkokken. — Es trifft auch für diese Angaben das zu, was Baumgarten gegen Sieber-Schoumoff bemerkt hat, dass naturgemäss mit der Änderung der pathogenen Eigenschaften auch die biochemischen Thätigkeiten einer Veränderung unterworfen sind. — Dass auch

die Gärthätigkeit, die mitunter bei Streptokokken beobachtet ist, kein konstantes Charakteristikum ist, darüber siehe weiter unten (Streptokokkus der gelben Galt).

Wenden wir uns nun endlich zu den pathogenen Eigenschaften der Streptokokken. — Schon oben ist mehrfach darauf hingewiesen worden, dass die Virulenz der Spaltpilze zu den variabelsten Eigenschaften gehört. Auch hierin nehmen die Streptokokken keine Ausnahmestellung ein. Wissen wir doch jetzt von vielen „pathogenen" Mikroben, dass der Begriff der Pathogenität einer näheren Erläuterung bedarf; denn ein Mikroorganismus kann für eine bestimmte Tierart pathogen sein, während er bei einer anderen, sonst auch empfänglichen Art, keine krankhaften Prozesse zu erzeugen vermag. Sehen wir doch häufig genug, dass ein Diphtheriebacillus, den wir von einem Falle schwerer Diphtherie züchteten, für Meerschweinchen völlig avirulent ist. Es ist daher sicher nicht möglich, die Virulenz zum Einteilungsprinzip zu erheben, wie das z. B. Moore (184) will, der die Streptokokken in saprophytische und parasitäre einteilt. Schon de Marbaix (167) zeigte, dass der Virulenzgrad der Streptokokken bei Züchtung unter gleichen Bedingungen äusserst verschieden ist und dass weniger virulente Kulturen durch Passage des Tierkörpers eine Steigerung der Virulenz erfahren können. Ein Gesetz, das er formulierte, dass nämlich die Streptokokken um so virulenter seien, je schwerer die Infektion beim Menschen ist, hat übrigens kein Anrecht auf Allgemeingültigkeit; man kann bei ziemlich unschuldigen Phlegmonen stark virulente Streptokokken züchten und selbst bei Pyämie solche von geringer Virulenz. Mit die wichtigsten Auseinandersetzungen über die Pathogenität der Streptokokken verdanken wir vor allem Knorr. Er fand zunächst, dass ein für Mäuse höchst virulenter Streptokokkus allmählich auf den Kulturen an Virulenz abnahm, dann aber bei fortgesetzter Passage durch den Tierkörper an Infektiosität gewann, zu gleicher Zeit aber an Virulenz Kaninchen gegenüber nicht unerheblich verlor. Das Umgekehrte liess sich für einen ursprünglich für Kaninchen virulenten Streptokokkus nachweisen. Weiter ergab es sich, dass bei der Züchtung durch zahlreiche Generationen und wiederholter Passage durch den Tierkörper, die ursprünglichen charakteristischen Eigenschaften des Streptokokkus sich immer mehr verwischten. (Die Ketten wurden kürzer, das Wachstum in Bouillon anders etc.) Es war damit also der Beweis erbracht, dass weder die Virulenz noch die kulturellen Eigenschaften konstant sind und durch äussere Einflüsse — besonders die Thätigkeit der lebenden Zellen — veränderlich sind. Zu ähnlichen Resultaten kam auch Pasquale. Zwar teilt er nach seinen Befunden die Streptokokken in drei Gruppen. (1. in solche mit hoher Virulenz, die Septikämie hervorbringen; 2. solche, die lokale Eiterungen erregen; 3. solche, die selbst in grossen Mengen nicht virulent für Mäuse sind), aber auch er findet diese Eigenschaften äusserst variabel. Weder die morphologischen und kulturellen Charaktere, noch die

Tierversuche sind imstande, sichere Unterscheidung zu gewährleisten. Immerhin versucht Pasquale doch eine natürliche Klassifikation der Streptokokken zu geben und entwirft folgendes Schema:

I. Kurze saprophytische Streptokokken

bei niederer Temperatur wachsend (Fäces und äussere Umgebung)	nur bei höherer Temperatur wachsend (Mund- und Respirationsschleimhaut).

II. Lange, nicht virulente Streptokokken

Fäces (z. B. coli gracilis)	Mundschleimhaut.

III. Lange pathogene Streptokokken

Erysipel, Eiter, Pneumonie, Diphtherie, Scharlach etc.	Sputum von Pneumonikern.

IV. Kurze, höchst infektiöse Streptokokken

bei Tuberkulose etc.	Pneumonie (Dipl. pneumonica).

Diese Einteilung wird in ihrer Bedeutung von dem Autor selbst von vornherein erheblich herabgesetzt durch die Bemerkung, dass in der That allenthalben Übergänge von einer Form zur anderen vorhanden wären. Lehmann bezeichnet mit Recht diesen Einteilungsversuch als missglückt. Es liegt z. B. auf der Hand, dass das Einteilungsprinzip sehr unglücklich ist, da eben die Virulenz so variabel ist; so sind die im Mundschleim vorhandenen langen Streptokokken keineswegs stets avirulent, und die bei Tuberkulose auftretenden kurzen „höchst infektiösen" Formen mitunter überhaupt nicht infektiös, sondern höchstens toxisch. Das Schema hat daher höchstens den Wert, dass festgestellt wird, was für verschiedene Spielarten vorkommen können, deren Anzahl aber damit kaum erschöpft sein würde. Das Resultat der Pasqualeschen Untersuchungen kommt daher im Prinzip auch darauf hinaus, dass eine Klassifikation der Streptokokken zur Zeit unmöglich ist. Diesen Standpunkt vertritt auch Petruschky (210). Er wies zunächst nach, dass die Streptokokken derselben Krankheit (z. B. des Erysipels) beim Menschen keineswegs die gleiche Virulenz für weisse Mäuse oder Kaninchen besitzen, dass derselbe Streptokokkus aber im Verlaufe eines bestimmten Krankheitsprozesses seine Virulenz für Tiere nicht wesentlich ändert.[1]) Auf Grund dieses Satzes widerlegt er die Annahme, dass in Fällen, wo im Ver-

---

[1]) Ganz ausnahmslos gilt dieser Satz nicht. Ich habe z. B. in einem Falle von Erysipel während des Lebens des Patienten Streptokokken gezüchtet, die nur geringe Virulenz für Mäuse hatten — sie brachten nur eine Entzündung hervor —; bei dem acht Tage später eingetretenen Tode gewann ich jedoch aus der Leiche Streptokokken von erheblicher Virulenz — sie töteten Mäuse in ca. 48 Stunden unter erheblicher Vermehrung im Blute und inneren Organen.

laufe eines Erysipels Streptokokkeneiterung auftritt, etwa eine zweite Infektion mit pyogenen Streptokokken vorliegt — denn wenn man nachweist, dass beide Streptokokkenarten für weisse Mäuse die gleiche Virulenz besitzen, so wird es dadurch auf Grund der oben erwähnten Erfahrungen äusserst wahrscheinlich, dass es sich um eine einheitliche Infektion handelt. Petruschky betrachtet demnach alle Streptokokkeninfektionen als „ätiologisch zusammengehörig", ohne jedoch zu behaupten, dass etwa jeder beliebige Streptokokkus bei jedem beliebigen Individuum jede beliebige Art der Streptokokkeninfektion erzeugen könne. Vielmehr sind nach seiner Meinung in jedem einzelnen Falle mehrere Momente für die Form und Schwere der Infektion bestimmend: 1. die Virulenz der infizierenden Streptokokken; 2. die individuelle Widerstandsfähigkeit des Kranken; 3. der Infektionsmodus; 4. etwa schon vorher bestehende Erkrankungen des befallenen Individuums. Widal und Besançon (274) die ebenfalls die Schwierigkeit, ja Unmöglichkeit einer Klassifikation der Streptokokken betonen, würden wohl geneigt sein, noch einen fünften Punkt hinzuzufügen, nämlich die Association mit anderen Spaltpilzen. Gelang es ihnen doch durch gemeinsame Verimpfung von Streptokokken mit Bacterium coli oder Bacterium prodigiosus eine Virulenzsteigerung ihrer Streptokokken hervorzubringen. Petruschky betont aber wiederholt, dass keineswegs alle Streptokokken als gleichwertig zu betrachten seien, vielmehr eine viel grössere Flora von Streptokokken existiere als bisher angenommen wurde. Ich möchte gegen Petruschkys Auseinandersetzungen folgendes geltend machen: wenn er als ein bestimmendes Moment für die Form der Streptokokkeninfektion die Virulenz der infizierenden Streptokokken bezeichnet, so ist das in seinem eignen Sinne zum mindesten unglücklich ausgedrückt. Die Virulenz der Streptokokken ist nicht nur äusserst schwankend, sondern sie ist auch nicht etwas Inhärentes, vielmehr von äusseren Bedingungen abhängig. Man würde daher besser sagen: 1. die Herkunft der Streptokokken. Denn es ist sehr wahrscheinlich, dass ein Streptokokkus, den wir von einem pyämischen Menschen direkt auf einen anderen übertragen, an und für sich infektionstüchtiger ist als ein aus normalem Mundspeichel stammender; womit aber durchaus nicht ausgeschlossen ist, dass auch ein aus dem Mundspeichel stammender Streptokokkus unter geeigneten Bedingungen beim Menschen infektiöse Eigenschaften entfaltet. Wenn endlich Petruschky trotz seiner eigenen interessanten Beobachtungen in gewissem Sinne doch eine Artverschiedenheit der Streptokokken gewahrt wissen will, so scheint mir das nur in dem Sinne erlaubt, dass man von vorübergehenden Spielarten redet. Gewiss ist es nicht schwierig, unter den Streptokokken verschiedener Herkunft solche ausfindig zu machen, die unter ganz bestimmten Bedingungen sich lange morphologisch und biologisch erheblich von einander unterscheiden; da aber bei Wechsel der Bedingungen alle diese Unterschiede verwischbar sind, so kann man darin

doch nicht den Beweis für eine wirkliche Artdifferenz erblicken. — Diesen Standpunkt teilen auch Bulloch (39) und Marmorek (170). Namentlich letzterer ist von Einheit aller Streptokokkenarten überzeugt; sie bildet die Basis für seinen Versuch, durch sein Streptokokkenserum alle Streptokokkenkrankheiten zu heilen. Alle Streptokokkeninfektionen beim Menschen — Erysipel, Abscess, Pyämien, Scharlach etc. — werden durch den gleichen Organismus hervorgerufen. Auch die Einteilung in Streptococcus longus — brevis ist zu verwerfen; ebenso wenig sei durch die Grösse der einzelnen Kokken oder die Mächtigkeit der Kolonien eine Differenzierung möglich. In diesem Punkte stimmt auch Seitz (234) bei, der unter dem Namen des Streptococcus aggregatus Wuchsformen (Mast- und Rundzellkolonien) von Streptokokken verschiedenster Herkunft beschreibt, die zunächst von den Streptokokkenkolonien erheblich abweichen und sich vor allem durch ihre Mächtigkeit von ihnen unterscheiden, durch Übertragung auf andere Nährböden aber stets wieder in die typischen Formen umgewandelt werden können. Auch Zenoni (279) bringt neue Belege für die Homologie der Streptokokken, indem er für einen Riesenstreptokokkus den Nachweis führte, dass bei Wechsel des Nährbodens die auffallende Form verschwand, ferner gegenüber dem Marmorekschen Serum sich ebenso verhielt, wie die gewöhnlichen Streptokokken.

Eine besondere Betrachtung erheischt nun noch das Verhältnis des sog. Diplococcus pneumoniae und des Diplococcus intracellularis (meningitidis) zu den Streptokokken. Schon Sternberg (246) hatte erkannt, dass der Fränkelsche Kokkus keineswegs ausschliesslich in Diplokokkusform vorkommt, sondern dass er nicht selten sowohl im Tierkörper, wie in künstlichen Kulturen kurze Ketten bildet. Gamaleïa (91) hatte auch entschieden sich dahin ausgesprochen, dass der Pneumoniekokkus zu den Streptokokken gehöre und ihm den Namen Streptococcus lanceolatus Pasteuri gegeben, weil Pasteur ihn zuerst im pneumonischen Auswurf entdeckt habe. Auch die weiteren nachfolgenden Autoren haben anerkannt, dass der Pneumoniekokkus zu den Streptokokken gehöre; Lehmann bezeichnet ihn deswegen auch schlechthin als Streptokokkus lanceolatus. Es war nach diesen Feststellungen naheliegend, die Frage aufzuwerfen, ob nicht auch der Fränkelsche Kokkus nur eine Spielart des Streptokokkus bildet. Seine kulturellen Eigentümlichkeiten, seine kurze Lebensdauer in künstlichen Kulturen, und die Hinfälligkeit seiner Virulenz, ferner die Art seiner pathogenen Wirksamkeit im Tierkörper schienen für diese Meinung zu sprechen. Ist doch der Pneumoniekokkus im wesentlichen ein Entzündungserreger, wie die Streptokokken, und kann er doch ebenso wie jene, bald fibrinöse, bald eitrige, bald hämarrhagische Entzündungen hervorrufen, kann er bald streng lokalisiert bleiben, bald schwere pyämische und septikämische Prozesse erzeugen. Immerhin sprachen andere Überlegungen für eine selbständigere Stellung des Pneumoniekokkus. Die Kapselbildung, die erheblich grössere Hinfälligkeit der Kulturen, das differente pathogene

Verhalten erlaubten für gewöhnlich eine leichte Differenzierung des Fränkelschen Kokkus von den gewöhnlichen Streptokokken. Aber das gilt thatsächlich nur für eine Minderzahl von Fällen. Kruse und Pansini (143) haben darauf hingewiesen, dass es auch beim Pneumoniekokkus eine sehr grosse Anzahl von Varietäten giebt — sie geben an, selbst 84 Spielarten gezüchtet zu haben. Auch hier bekommen wir wieder dasselbe Bild, wie beim Streptokokkus — kaum eine Eigenschaft ist konstant. Die typische Lanzettform ist zwar oft vorhanden, aber fast ebenso oft finden sich ovale und kugelförmige Einzelindividuen; nur selten werden Kettenbildungen ganz vermisst, doch überwiegt meistens die Diplokokkenform; auf der anderen Seite finden sich aber auch lange Kettenknäuel von mehr als hundert Individuen; kurz „alle Übergänge von der typischen Form des Diplococcus lanceolatus bis zu der des Streptococcus pyogenes." Diese Unterschiede finden sich nicht nur bei Kulturen verschiedener Herkunft, sondern bei einer bestimmten Art mit typischer Anfangsform kann der Übergang zur Bildung längerer Ketten in späteren Generationen auftreten, namentlich bei Übertragung auf weniger günstigen Nährboden. Ebenso grosse Unterschiede waren bezüglich der Kapselbildung und der Färbbarkeit der Kapseln vorhanden, wobei im allgemeinen der Satz gilt, dass die zur längeren Kettenbildung neigenden Formen keine Neigung zur Kapselbildung bewahren. Bezüglich der Virulenz stellten Kruse und Pansini in Übereinstimmung mit anderen Autoren fest, dass Kaninchen und Mäuse am empfänglichsten sind, Meerschweinchen zwar geringe Empfänglichkeit besitzen, aber niemals ganz refraktär sind. Im einzelnen erwies sich aber die Virulenz als äusserst variabel; am häufigsten waren die langen Ketten von geringer Virulenz, doch fanden sich auch typische Diplokokken ohne jede Spur von Pathogenität. — Auch von anderer Seite liegen ähnliche Beobachtungen vor, ganz abgesehen davon, dass man bei genauer Durchforschung der Litteratur leicht nachweisen kann, dass allein schon die verschiedenen Beschreibungen über die typische Morphologie und Biologie der Pneumokokken nicht unerhebliche Abweichungen untereinander darbieten. Auch die Arbeiten von Tavel und Krumbein (249), sowie von Egnet zeigen, dass scharfe Grenzen zwischen den Streptokokken und dem Pneumonieerreger nicht bestehen; erstere beschrieben z. B. einen Kapselstreptokokkus, der in vielen Punkten mit den gewöhnlichen Streptokokken, in einigen aber auch mit dem Pneumoniekokkus übereinstimmte. Eguet suchte zwar durch Züchtung in den verschiedensten Nährböden zwischen den Streptokokken und den ihnen verwandten Diplokokken schärfere Grenzen zu ziehen; ziemlich durchgreifende Unterschiede hat aber auch er nicht anzugeben vermocht.[1])

[1]) Wenn er z. B. angiebt, dass die eigentlichen Streptokokken die Milch unter Bildung von Klümpchen zur Gerinnung bringen, die verwandten Diplokokken dagegen unter Bildung einer gleichmässig festen Masse, so stimmt das durchaus nicht vollkommen. Kruse und Pansini haben sogar, wenn auch selten, die Koagulierungsfähigkeit beim Pneumokokkus ver-

Auch Emmerich (64), der sich allerdings zur Frage der Beziehungen zwischen Streptokokken und Pneumoniekokken nicht äussert, erkennt verschiedene Rassen von Pneumokokken an, unter denen er den von Fawitzky (69) beschriebenen pigmentbildenden im Gegensatz zu den gewöhnlichen die Fähigkeit zuschreibt, auch von den Lungen aus infektiös zu wirken. Ebenso hat Seitz sich dabei geäussert, dass der Fränkelsche Diplokokkus zum Streptococcus pyogenes gehöre. Sehr bestimmt sprechen sich auch Lehmann und Neumann dahin aus, dass eine scharfe Abgrenzung des Streptococcus pyogenes gegen den Streptococcus lanceolatus unmöglich erscheint. Auch den Versuch, Varietäten des Streptococcus lanceolatus aufzustellen, halten sie für missglückt. — Wenn demnach bereits zwischen dem Streptococcus pyogenes und lanceolatus, die sich in ihren typischen Erscheinungsformen weit genug von einander entfernt zu haben scheinen, eine scharfe Abgrenzung nicht gut möglich ist, so erscheint das noch viel weniger denkbar zwischen zwei Mikroorganismen, die selbst in ihren typischen Formen so wenig Differenzen darbieten, wie der Streptococcus lanceolatus und der sog. Streptokokkus intracellularis meningitidis. Trotzdem ist auch das bekanntlich versucht worden und noch neuerdings besonders von Jäger (124) behauptet worden, dass der Erreger der Cerebrospinalmeningitis, der Streptococcus intracellularis zwar nahe verwandt, aber deutlich unterscheidbar vom Streptococcus lanceolatus sei.

Während die meisten Autoren, von denen ich hier nur Bordoni-Uffreduzzi (33), Holst und Prudden (118), Mosny (186), Zörkendörfer (281), van Heerwerden (106), Venturi (261), Herzog (111), Scherer (231), Panienski (202), Vincenzi (264) und Quadu (219), Righi (223), Trambusti (253), d'Ercole nennen will, den Streptococcus lanceolatus, als Erreger der epidemischen Cerebrospinalmeningitis betrachten, während Bonome (31) einen dem Streptococcus pyogenes nahestehenden Organismus verantwortlich machen wollte, hat zuerst Foà (80, 81) die Behauptung aufgestellt, dass der bei Meningitis auftretende kapseltragende Kokkus als „Meningokokkus" von dem eigentlichen „Pneumokokkus" zu trennen sei. Ersterer solle vorwiegend fibrinogene Eigenschaften haben, keine lokale Reaktion bei subcutaner Injektion, sondern Septikämie mit hartem Milztumor und Fibrinbildung in den Milzvenen hervorbringen. Tod der Tiere (Kaninchen) nach drei Tagen, zahlreiche Kokken im Blut. Der Pneumokokkus müsse dagegen als ödematogene Form betrachtet werden, er bringe an der Injektionsstelle im Mediastinum Ödem hervor, ferner weichen Milztumor; Tod nach 24 Stunden, spärlich Kokken im Blut. Er wirkt mehr toxisch, während der Meningokokkes „septische" Eigenschaften besitzt. Während Foà zunächst diese Unterschiede doch nicht als völlig durchgreifende betrachtete, indem er selbst angab, dass man

---

misst; ich habe solche gezüchtet, die genau wie Streptokokken die Milch zur Gerinnung brachten.

die ödematogene Form durch Kultivierung in Wasserstoffatmosphäre in die fibrinogene, und umgekehrt letztere durch gleichzeitige Überimpfung mit Proteus vulgaris in die ödematogene umwandeln kann, ist er später immer mehr dazu gekommen, beide Arten scharf von einander zu trennen. Besonders soll sich das auch durch Immunisierungsversuche zeigen; die immunisierenden Substanzen wurden in der Weise gewonnen, dass Blut aufgefangen, einen Monat verschlossen im Dunkeln gehalten und dann ein wässeriger Glycerinextrakt angefertigt wurde, der dann durch Chamberlandfilter filtriert wurde. Damit vorbehandelte Kaninchen überstanden 2—3 in achttägiger Pause vorgenommene Infektionen. Dieses Ergebnis gewann man jedoch nur mit der toxischen Form regelmässig und es zeigte sich weiter, dass niemals mit dem Extrakt der einen Art Immunität gegen die andere Art zu erzielen war. Schon Marchiafava (168) und Bignami haben nachgewiesen, dass die Wirkungen des Streptococcus lanceolatus sehr verschiedene sind, und man je nach dem Alter der Kulturen bald lokales Ödem und weichen Milztumor, bald harte Milz mit Fibringerinnungen in den Milzvenen erzeugen kann. Welch (270, 271) hat ferner gezeigt, dass es „Varietäten" giebt, die sowohl lokales Ödem, wie harten Milztumor hervorbringen und dass bei Überimpfung von Tier auf Tier die verschiedenen Formen in einander übergehen. Jeder Forscher, der sich eingehender mit der Streptokokkengruppe beschäftigt hat, wird wissen, dass die von Foà angegebenen Unterscheidungsmerkmale nicht durchgreifende sind; wie verschieden ist das ganze Bild, das man bei der Infektion von Kaninchen mit dem Streptococcus lanceolatus erhält! Bald der Tod nach 16 Stunden, bald erst nach 80, bald zahlreiche Kokken im Blut, bald spärlich; bald starke, bald so gut wie gar keine Milzschwellung. Ich habe öfters bei Pneumonie, bei eitriger Pancreatitis, bei Hornhautgeschwüren, bei eitriger Meningitis Formen gefunden, die mit Foàs Meningokokkus üsereinstimmten. Wenn Foà selbst zugiebt, dass der Meningokokkus (die ödematogene Form) auch bei Pneumonie vorkäme, aber hier auch verschiedene Krankheitserreger annimmt, so ist solche Annahme eben nur von dem alten Spezifizitätsstandpunkt aus verständlich. Auf die Immunisierungsversuche ist sicher kein grosser Wert zu legen, weil sie überhaupt nicht sehr erfolgreich gewesen sind und eben nur zeigen würden, dass die eine Form — die ödematogene — wenig wirksame Gifte produziert. Auffallend ist auch, worauf schon A. Fränkel (Baumgartens Jahresbericht 1893) hinweist, dass gerade die bei Cerebrospinal-Meningitis gewöhnlich vorkommende Form fibrinogen, die bei fibrinöser Pneumonie gefundene dagegen ödematogen ist, während man eigentlich nach den pathologisch-anatomischen Befunden beim Menschen eher das Umgekehrte erwarten müsste. Jedenfalls würde man zu bedenklichen Konsequenzen kommen, wenn man die Betrachtungsweise Foàs auch auf andere Mikroben anwendete, z. B. auf den Diphtheriebacillus, man könnte da leicht toxische und fibrinogene, ja noch mehr Formen unterscheiden.

Trotz der gegen Foàs Arbeiten von verschiedenen Seiten erhobenen Bedenken hat in neuester Zeit Jäger den Erreger der Cerbreospinalmeningitis noch schärfer, als Streptococcus intracellularis vom Pneumoniekokkus abgegrenzt. Jäger hob folgende Unterschiede hervor: 1. Züchtbarkeit des Coccus intracellularis auf Gelatine bei 23° und auf Glycerinagar; 2. grössere Widerstandsfähigkeit des Streptococcus intracellularis, seine Kulturen sind noch nach 17—43 Tagen abimpfbar und virulent; 3. sein abweichendes Verhalten im Tierkörper; auch empfängliche Tiere sind bei sucbutaner Impfung refraktär, während sie bei intraperitonealer leicht erliegen; 4. Fehlen längerer Kettenbildung und ihr intracelluläres Vorkommen. Schon einer der nächsten Autoren, Kister (130), hat diese Angaben nicht völlig bestätigen können, während Heubner (109), dem auch bei Ziegen die Erzeugung eine Cerebrospinalmeningitis mit Reinkulturen des Streptococcus intracellularis gelang, allerdings angiebt stets (in 6 untersuchten Fällen) einen Diplokokkus gezüchtet zu haben, der sich durch direkten Vergleich in jeder Beziehung als identisch mit dem von Jäger beschriebenen erwies. Kister kommt dagegen in folgenden Punkten zu abweichenden Resultaten: 1. Es gelang die Züchtung nicht auf Glycerinagar oder Gelatine. 2. Die Kulturen liessen sich nur schlecht weiter züchten; nur manchmal noch nach 14 Tagen. 3. Kettenbildung fehlte vollständig. Es ist kaum nötig, darauf hinzuweisen, dass die Jägerschen Angaben nicht genügen, um die Aufstellung einer neuen Art zu rechtfertigen. Die Lebensfähigkeit gerade dieser Streptokokkenart ist bekanntlich äusserst variabel, schon Kruse und Pansini haben dies gezeigt; ich habe aus Pneumonien und eitriger Pancreatitis Streptococcus lanceolatus gezüchtet, die auf Agar bis zu drei Wochen lebensfähig blieben. Alle übrigen Merkmale weisen im wesentlichen auf Herabsetzung der Virulenz hin; auch bei Pneumonie züchtet man Kokken heraus, die bei subcutaner Impfung reaktionslos resorbiert werden, während sie vom Peritoneum aus noch infektionstüchtig sind. Man könnte gerade im Sinne der Phagocytenlehre die Beobachtung des intracellulären Vorkommens und der verringerten Virulenz dahin erklären, dass durch die Thätigkeit der Phagocyten die biologischen Eigenschaften des Streptococcus lanceolatus mehr oder weniger verändert würden. Und man würde demnach zu dem Resultat kommen müssen, dass auch der Meningokokkus von Foà und der Streptococcus intracellularis von Weichselbaum und Jäger nur vorübergehende Erscheinungsformen des Streptococcus lanceolatus sind. Nur ein Punkt würde hier Schwierigkeiten bereiten, auf den wir noch unten näher eingehen müssen, nämlich die sowohl von Foà, wie von Jäger hervorgehobene Thatsache, dass man in ein und demselben Falle Streptococcus pyogenes, lanceolatus und intracellularis finden kann. — Es wären hier noch eine Reihe von Streptokokken zu erwähnen, denen vielleicht mit grösserem Recht eine besondere Stellung einzuräumen ist und die vorwiegend bei Tieren oder ausserhalb des menschlichen Körpers gefunden worden sind.

Ich erwähne zunächst den Streptokokkus der Druse (Schütz) und den Streptococcus equi. Bezüglich des ersteren hat sich Jensen (125) noch im vorigen Jahrgang dieses Werkes dahin ausgesprochen, dass er von dem Streptococcus pyogenes zu trennen sei. Einerseits will er auf Agar ein charakteristisches Wachstum beobachtet haben, indem sich im Impfstich seitliche, flügelförmige Ausläufer bilden, andererseits scheinen ihm epidemiologische Thatsachen für diese Auffassung zu sprechen und schwerer ins Gewicht zu fallen, als die Unmöglichkeit mit Hülfe unserer noch mangelhaften Untersuchungsmethoden nahe verwandte Arten auseinander zu halten. Hamburger (103) hat als eine neue Streptokokkenart den Streptococcus peritonidis equi beschrieben. Er wurde bei einer serösen Peritonitis eines jungen Pferdes in Reinkultur gefunden, zeichnete sich durch die sägenartige Form der Stichkulturen, sowie durch die Unfähigkeit, in frischem Pferdeblut zu wachsen, aus. Er war avirulent für Kaninchen und Hunde, brachte dagegen bei Pferden seröse Entzündungen an der Injektionsstelle hervor.

Der bei Kühen und Ziegen vorkommende Streptokokkus der gelben Galt (Streptococcus agalactiae contagiosae) wird von den Tierärzten vielfach als eine besondere Species betrachtet; ebenso wie der Kokkus der Mammite contagieuse de la vache (Macé). Die Differenzen von dem gewöhnlichen Pyogenes sind aber nur äusserst gering; er bildet mehr lange Ketten, ja oft vielfach verschlungene Knäuel von Fäden. Er ist für milchgebende Kühe und Ziegen in beschränkter Weise pathogen. Adametz (2) fand ferner eine Art. die Gärung in sterilisierter Milch hervorrief, eine Eigenschaft, die jedoch sehr rasch bei der Weiterzüchtung verloren ging. — Auch für die drei genannten Arten ist es kaum notwendig, eine andere Anschauung zu vertreten, als dass sie Abkömmlinge einer Stammform sind, deren abweichende Eigentümlichkeiten durch die Gewöhnung an die Körper eines bestimmten Tieres hervorgebracht wurden.

Endlich seien noch erwähnt der Streptococcus involutus (Kurth) und der Streptococcus mesenteroides (Leukonostoc). Beide dadurch ausgezeichnet, dass sie auf gewöhnlichen Nährsubstraten ganz wie der Streptococcus pyogenes wachsen, auf geeignetem Nährmaterial dagegen eine gallertige Hülle bilden. Der von Kurth bei Maul- und Klauenseuche, von Sanfelice (230), angeblich auch bei normalen Rindern gefundene Streptococcus involutus zeigt hauptsächlich in flüssigem Serum oder Serumbouillon abweichende Formen. Es bildet sich nämlich im oberen Teil des Kulturgläschens eine rahmartige Schicht, die aus dichten Zooglöen von Streptokokken gebildet ist, die von einer breiten, stark angeschwollenen Hülle umgeben sind. Ähnliches beobachtet man auch auf Serumagarplatten. Während eine ähnliche Hüllenbildung in Kalbsserum auch bei Staphylokokken und Mikrococcus tetragenus vorkommt, soll bei anderen Streptokokken niemals gleiches zu beobachten sein.

Was den Leukonostoc anbetrifft; so haben Liesenberg und Zopf (158) ihn in neuerer Zeit rein gezüchtet und gezeigt, dass er zu den Streptokokken gehört; er wächst auf zuckerhaltigen Nährböden sehr langsam und bildet hier zunächst knorpelharte, dann feucht und breiig werdende Gallertklumpen; im Stich stalakitenartige Massen. Sehr interessant ist es, dass derselbe Pilz auf zuckerfreien Nährböden (Kartoffel, gewöhnliche Nährgelatine, Milchgelatine, Glyceringelatine Maltosegelatine etc.) ganz genau wie der Streptococcus pyogenes wächst und auch mikroskopisch keine Kapseln bildet (Variatio nuda).

Wenn wir zum Schluss den Versuch machen wollen, festzustellen, in welchem Verhältnis die zahlreichen verschiedenen Abarten des Streptokokkus zu einander stehen, so sei folgendes vorausgeschickt. Es kann kein Zweifel sein — und darin stimmen fast alle Autoren miteinander überein — dass die bei eitrigen, entzündlichen und erysipelatösen Prozessen des Menschen und der Tiere gefundenen Streptokokken, mögen sie auch noch so abweichende Erscheinungsformen darbieten, identisch sind, d. h., dass der Streptokokkus, den man anstatt pyogenes wohl lieber als phlogogenes bezeichnen sollte, je nach den äusseren Bedingungen, welche wir durchaus noch nicht näher bestimmen können, und den besonderen Verhältnissen des Tierkörpers bald lokale Eiterung, Erysipel oder Entzündung, bald Pyämie oder Septikämie, bald Brustseuche und Druse oder gelben Galt hervorzubringen vermag. Da bei dem Kampf zwischen Spaltpilzen und Körperzellen eine Wechselwirkung stattfindet und auch die Spaltpilze mehr oder weniger beeinflusst werden, so ist es verständlich, dass bei den wechselnden äusseren Bedingungen zunächst zahlreiche passagere Spielarten entstehen können, die aber entweder von selbst oder durch künstliche Eingriffe zum ursprünglichen Typus der Stammform zurückkehren. — Schwieriger ist die Beurteilung des Verhältnisses der Kapselkokken — speziell des Streptococcus lanceolatus und der zuletzt genannten Arten, des Streptococcus involutus und mesenteroides, zum Streptococcus phlogogenes. An und für sich würde die Annahme, dass auch der Streptococcus lanceolatus ein Streptococcus pyogenes ist, der nur durch seinen Aufenthalt in der Lunge gewisse andere Eigenschaften gewonnen hat, wenig Schwierigkeiten machen. Ja man könnte sogar eine Reihe von Thatsachen zur Erklärung heranziehen; so ist es auffällig, dass man die typische Form des Diplococcus Fränkel im pneumonischen, pleuritischen, peritonitischen und meningitischen Exsudat hauptsächlich dort zu sehen bekommt, wo die Spaltpilze dicht gedrängt zwischen oder in Zellen liegen; (hier sieht man nur ganz ausnahmsweise Ketten von 4–6 Gliedern) während überall dort, wo die Gewebsmaschen durch reichlichere Flüssigkeit auseinandergedrängt sind oder wo sonst reichliches, flüssiges Exsudat vorhanden ist, sofort die Kettenform auftritt und nicht selten Ketten von 8—12 Gliedern erscheinen. Bedenken dagegen erregen folgende Punkte: 1. dass es auch Pneumonien giebt, die durch Streptokokken hervorgerufen werden; 2. dass nicht selten neben dem

Streptococcus lanceolatus der Typus Streptococcus pyogenes gefunden wird. ad 1. wäre nun freilich folgendes zu bemerken. — Was speziell die sog. Streptokokkenpneumonien anbetrifft, so hat Finkler (72, 73) in mehreren Arbeiten darauf hingewiesen, dass auch klinisch und anatomisch ein Unterschied zwischen den Diplo- und Streptokokkenpneumonien vorhanden sei und er hat gerade diese Unterschiede auf die verschiedenen Krankheitserreger zurückführen wollen. Die fibrinösen Pneumonien sollen meistens durch den Fränkelschen Diplokokkus, die zelligen dagegen durch Streptokokken hervorgebracht sein; bei diesen Formen findet man zelliges Exsudat im Gewebe und auf der Oberfläche; die Schnittfläche ist mehr glatt, die Ausbreitung lobulär; das Ganze mehr dem Erysipel vergleichbar. Klinisch zeichnen sich diese Lungenentzündungen durch die grosse Mortalität und atypischen Verlauf aus.

Wenn man auch ganz absieht von der thatsächlichen Richtigkeit dieser Angaben, die sowohl was die klinische, wie die anatomische Seite anbetrifft, zu manchen Berichtigungen Anlass geben könnten[1]), so ist man noch nicht gezwungen, sich der Finklerschen Auffassung anzuschliessen, dass der verschiedenene Verlauf verschiedener Lungenentzündungen auf die verschiedenen Krankheitserreger zurückzuführen sei. Sondern man könnte auch umgekehrt die Meinung vertreten, dass aus anderen Gründen (der geringeren oder grösseren Resistenz des befallenen Individuums etc.) die entzündlichen Prozesse in der Lunge einmal foudroyanter verlaufen, als das andere Mal. Thatsächlich sind mit dieser Auffassung viele Beobachtungen in Einklang zu bringen. Ich hob schon oben hervor, dass man die Streptokokkenformen des Diplococcus lanceolatus hauptsächlich dort findet, wo weniger zellig-fibrinöses und mehr seröses Exsudat ist; auffällig ist auch die Thatsache, dass man in ein und demselben Fall durch die Agarplattenkultur nur Streptokokken, durch den Tierversuch nur Fränkel-Kokken nachweisen kann. Diese bekannte Thatsache ist freilich allgemein dahin gedeutet worden, dass der Tierversuch geeigneter zum Nachweis des Diplococcus lanceolatus wäre, als die Kulturmethoden. Aber es ist wohl ebenfalls denkbar, dass ein aus menschlichen Lungen gezüchteter Diplokokkus auf Agar seine spezifischen Eigenschaften rasch verliert, während er auf empfängliche Tiere übertragen seine typischen Formen bildet und noch länger zu bewahren imstande ist. Ich glaube, dass diese Deutung die Einzelbeobachtungen besser erklärt. Wenn man verschiedene Bronchopneumonien untersucht, so kann man in mikroskopischen Schnitten eigentlich niemals Fränkel-Kokken zu Gesicht erhalten, sondern stets kurze Streptokokken, die ja freilich auch oft

---

[1]) Thatsächlich giebt es genug zellige Pneumonien, in denen sich der Fraenkelsche Diplokokkus vorfindet und Streptokokkenpneumonien mit vorwiegend fibrinösem Exsudat; es ist aber der Gegensatz von zelliger und fibrinöser Pneumonie überhaupt nicht strikt aufrecht zu erhalten, indem auch bei den meisten Bronchopneumonien vielfach Fibrin in den Alveolen vorhanden ist und bei den genuinen kroupösen Pneumonien bekanntlich das Exsudat im Verlauf der Erkrankung immer mehr zellig wird.

genug nur Diploform bilden, wie man das aber auch bei „echten“ Streptokokken nicht selten findet; züchtet man, so erhält man nur Streptokokken, überträgt man auf Kaninchen oder Mäuse nur Lanzettkokken; dabei kann man aber bei Anstellung zahlreicher Untersuchungen alle möglichen Übergänge zwischen Fränkel- und pyogenen Streptokokken zu sehen bekommen, wie das auch aus den Untersuchungen von Kruse und Pansini hervorgeht. Sehr interessant ist auch, dass nach Roger (224) Pneumonien, Meningitiden und Peritonitiden, die man so häufig bei Erysipel findet, obwohl sie sich klinisch wie anatomisch von den genuinen Formen wesentlich unterscheiden, durch den Fränkelschen Kokkus und nicht durch Erysipelkokken hervorgebracht werden. Das beweist zu mindesten, dass der verschiedene Verlauf der Pneumonien nicht, wie Finkler meint, durch verschiedene Krankheitserreger bedingt sein muss, sondern durch andere Umstände bedingt sein kann, da ja in den Rogerschen Erysipelpneumonien des Streptococcus lanceolatus gefunden wurde, obgleich klinisch und anatomisch alle die von Finkler für die Streptokokkenpneumonie charakteristischen Merkmale vorhanden waren. — Man würde die zahlreichen Erscheinungsformen der Pneumonie und der in die Streptokokkengruppe hineingehörigen Erreger erklären können durch folgende Annahme: Je nach der Herkunft der infizierenden Streptokokken (ihrem unmittelbar vorhergehenden Aufenthalt) und dem verschiedenen Zustande des befallenen Individuums rufen die Streptokokken bald mehr rasch fortschreitende fibrinöse und fibrinös-seröse, bald mehr herdförmige und zellige Entzündungen hervor. Die verschiedene chemische Beschaffenheit des Exsudats und die verschiedene Wirkung der zelligen Elemente modificiert nun den Anfangszustand der Streptokokken in der Weise, dass wir während des Krankheitsprozesses und nach dem Tode Kokken züchten, die bald mehr dem Streptococcus phlogogenes, bald mehr dem lanceolatus entsprechen. — Auf diese Weise liessen sich die zahlreichen Varietäten und Übergangsformen zwischen dem Streptococcus pyogenes und lanceolatus erklären, ohne dass man genötigt ist, zahlreiche verschiedene Arten von Infektionserregern anzunehmen. — Schwerer ist der 2. Punkt zu erklären, dass man im normalen Speichel und in entzündlichen Exsudaten neben dem Streptococcus lanceolatus auch Streptococcus pyogenes nicht selten nachweisen kann. Diese Beobachtung scheint unserem Erklärungsversuch direkt zu widersprechen und dafür zu sprechen, dass der Streptococcus lanceolatus doch eine selbständige, schärfer vom pyogenes zu trennende Unterart darstellt. Allein auch hier für liesse sich noch eine andere Erklärung finden. Es besteht kein Zweifel, dass für die morphologischen und biologischen Eigenschaften der Spaltpilze die Herkunft (d. h. der Zustand des Organismus, bevor er auf den neuen Nährboden gelangte) von Wichtigkeit ist. Zweitens ist es sehr wahrscheinlich, dass auch die zahlreichen Individuen einer und derselben Art sich nicht völlig gleich verhalten. Ich bemerkte schon oben, dass wenn man von einer aus dem Speichel angelegten

Agarplatte mehrere sich von einander nicht unterscheidende Streptokokkenkolonien weiter züchtet, sich diese weiteren Kulturen sowohl im Wachstum, wie in der Virulenz von einander unterscheiden können. Ferner hat bekanntlich C. Fränkel gezeigt, dass bei Einwirkung von CO_2 auf Milzbrandkulturen zwar die meisten Individuen rasch zu Grunde gehen, einzelne dagegen eine erhebliche Resistenz aufweisen. Auch die Thatsache, die Lehmann erörterte, dass wir bei Plattenkulturen farbstoffbildender Arten hier und da neben pigmentierten Kolonien auch unpigmentierte auftreten sehen, sei hier erwähnt. Das zeigt mit Sicherheit, dass auch die einzelnen Bakterienzellen nicht völlig gleichwertig sind. Es könnte daher der gleichzeitige Befund von Streptococcus pyogenes und lanceolatus auch so gedeutet werden, dass es sich nur um die verschiedene Wuchsform von Streptokokken verschiedener Herkunft und verschiedener Individualität handelt; auch wäre noch zu berücksichtigen, dass auch im menschlichen Körper, im Speichel und in den pneumonisch infiltrierten Lungenalveolen durchaus nicht alle Spaltpilz-Individuen den gleichen Bedingungen ausgesetzt sind. — Von gleichem Gesichtspunkte aus könnte man dann auch das verschiedene Verhalten des Streptococcus involutus und mesenteroides erklären, die ursprünglich vom Streptococcus pyogenes abstammend durch fortgesetzten Aufenthalt unter besonderen Bedingungen neue Eigenschaften gewonnen hätten. Es würde immerhin des Versuches wert sein, zu untersuchen, ob nicht gewöhnliche Streptococcen durch allmähliche Gewöhnung an zuckerhaltige Nährsubstrate schliesslich ähnliche Eigenschaften gewinnen, wie der Streptococcus Leuconostoc.

Jedenfalls scheint bei der Systematik der Streptokokkengruppe folgende Überlegung notwendig zu sein. Wenn wir schon bei den höheren und höchsten Lebewesen gezwungen sind neben Artunterschieden auch Rassenunterschiede anzuerkennen, so sind wir bei den Spaltpilzen, die in ihren sämtlichen Eigenschaften durch äussere Einflüsse leicht veränderlich sind, noch weit mehr dazu gezwungen. Wir werden daher die Verhältnisse, wie sie heute liegen, am besten kennzeichnen, wenn wir feststellen: 1. Alle Streptokokkenarten (inkl. der Kapselkokken und Diplokokkenformen) stammen von einer gemeinsamen, dem Streptococcus phlogogenes entsprechenden Form ab, zu der sie unter geeigneten Bedingungen alle zurückkehren können. 2. Von dieser ursprünglichen Stammform haben sich unter Einfluss konstanter, äusserer Bedingungen einige Spielarten und Rassen abzuzweigen begonnen, von denen einige bereits eine festere Gestaltung anzunehmen im Begriffe sind (Streptococcus involutus, mesenteroides, vielleicht Streptococcus lanceolatus), während die meisten als äusserst passagere Formen anzusehen sind.

Morphologie und Biologie der Streptokokken.

Bezüglich der Morphologie und Biologie der Streptokokken können wir uns nach den obigen Auseinandersetzungen kurz fassen, zumal auch neuere Arbeiten von wesentlicher Bedeutung nicht vorliegen. — Erwähnenswert wären nur einige Angaben über das Vorkommen von Sporenbildung, wie sie noch von Hueppe gemacht, aber von den meisten anderen Autoren nicht anerkannt werden. Auch die Arthrosporenbildung, die früher dem Leuconostoc zugeschrieben wurde, wird von Lehmann mit Recht bezweifelt, ebenso auch von Kruse, der mit Recht die ganze Lehre von der Arthrosporenbildung verwirft. (Flügge, Mikroorganismen. 3. Aufl. Teil 1. S. 60.) — Ebensowenig haben sich Angaben von Schottelius (232) über Eigenbewegung bei Streptokokken bestätigt; die von ihm als Streptocyten beschriebenen Organismen sind wohl mit dem Streptococcus involotus von Kurth identisch. Bei keiner Art ist es gelungen, Geisseln aufzufinden oder Eigenbewegung mit Sicherheit zu demonstrieren. — Was den Stoffwechsel der Streptokokken anbetrifft, so ist bereits oben auf einiges aufmerksam gemacht worden. Während früher die Erzeugung proteolytischer Fermente den Streptokokken nicht zugeschrieben wurde — oder höchstens bei Sauerstoffabschluss vorkommen sollte, haben weitere Untersuchungen gezeigt, dass auch bei Streptokokken Gelatineverflüssigung, wenn auch meist nur in geringem Grade, vorkommt. (v. Lingelsheim, Escherich, Pane u. a.). — Von sonstigen chemischen Produkten sei hier vor allem die Säurebildung erwähnt, die wohl allen Streptokokkenarten in höherem oder geringerem Grade zukommt (Kruse und Pansini); sie tritt sowohl in Bouillon, wie in Milch auf, wo aus Milchzucker Michsäure gebildet wird; doch war, wenigstens bei den Pneumoniekokken, die Koagulierung der Milch unabhängig von der Säureproduktion in Bouillon; der Versuch von Sieber-Schoumoff auf Grund der verschiedenen Milchsäurebildung eine Arteinteilung der Streptokokken vorzunehmen, wurde bereits oben berührt; reduzierende Eigenschaften gegenüber Lakmus scheint dagegen den Streptokokken nur ausnahmsweise zuzukommen. — Das Gleiche gilt von der Gärungserregung, die bei den meisten Streptokokken nicht vorkommt, von Adametz aber als eine vorübergehende Eigenschaft des Streptokokkus der gelben Galt beobachtet wurde. — Eine Erscheinung, die noch nicht genügend studiert ist, ist die bereits oben erwähnte Pigmentbildung, wie sie des näheren von Pasquale geschildert wurde. Sie kommt sowohl typischen Streptokokkenarten, wie der Varietät Streptococcus lanceolatus zu. Der Farbstoff ist bald gelbrosa oder gelbrötlich, bald orange bis blutrot, er tritt besonders im Bodensatz von Bouillonkulturen und in Kondensationswasser der Agarkulturen auf, entwickelt sich besser bei niedriger, als bei Brutschranktemperatur. Über die chemischen Eigenschaften des Farbstoffs, sowie über seine Entstehungsbedingungen ist noch nichts Näheres bekannt. — Auf das Ver-

halten der Streptokokken gegen Eintrocknung, Erhitzung und Desinficientien sei hier nicht näher eingegangen, weil das zu sehr in die Details führen würde. Auch hier ist ihr Verhalten sehr verschieden, im ganzen handelt es sich um wenig widerstandsfähige Organismen, die auch in den künstlichen Kulturen selten länger als 6—8 Wochen am Leben bleiben, oft aber viel rascher zu Grunde gehen; im angetrockneten Zustand sollen sie dagegen länger erhalten bleiben (Pasquale); dass sich Lebensdauer und Virulenz bei niedriger Temperatur länger erhält, wurde von Petruschky gezeigt. — Bezüglich der Virulenz ist schon oben wiederholt darauf hingewiesen, dass es sich um eine besonders labile Eigenschaft handelt. Für alle Streptokokken gilt es, dass weisse Mäuse und Kaninchen die in erster Linie empfänglichen Tiere sind, während Meerschweinchen, Ratten und Hunde eine mehr oder weniger ausgesprochene Widerstandsfähigkeit aufweisen (Kruse und Pansini). Nach letzteren Autoren sind die jungen Meerschweinchen für den Streptococcus lanceolatus noch ziemlich empfänglich. Nach meinen Erfahrungen ist es nicht so ganz selten, dass auch erwachsene Meerschweinchen für die Gifte der Streptokokken recht empfänglich sind, während eine wirkliche Vermehrung der Streptokokken in ihrem Körper wohl zu den grössten Ausnahmen gehört. Im Gegensatz zu unseren gewöhnlichen Experimentaltieren, sind unsere gewöhnlichen Haustiere in erheblicherem Masse empfänglich, wie schon das spontane Vorkommen zahlreicher Streptokokkenkrankheiten beweist. Im allgemeinen ist es aber bei der grossen Anpassungsfähigkeit dieser Mikroben durchaus nicht ausgeschlossen, dass es auch für Hunde und Ratten pathogene Rassen giebt, oder dass solche im Entstehen begriffen sind. Über einen Streptokokkus von besonders starker und konstanter Virulenz berichtet A. Holst. Er war bei Endocarditis maligna gezüchtet worden und behielt, ohne dass er besonders häufig auf neues Nährsubstrat übertragen wurde, seine Virulenz in ziemlich unveränderter Weise 8 Jahre lang bei; ja in kleinen Blutsproben von Kaninchen, die nach Einimpfung des Streptokokkus gestorben waren, waren die Kokken noch nach $2^1/_2$ Jahren keimfähig und virulent. Wie schon von vielen Autoren angegeben (Petruschky, Kurth, u. a.), liess sich auch bei diesen Mikroben die Virulenz durch Passagen durch den Tierkörper steigern. — Bezüglich der Giftwirkung der Streptokokken und der von ihnen produzierten Toxine liegen wenig ausführliche Untersuchungen vor. Im allgemeinen herrscht Übereinstimmung, dass die Streptokokkentoxine nicht sehr energisch wirken und nur ausnahmsweise oder in grösseren Mengen schwere Erkrankungen und Tod bei Tieren hervorrufen; deswegen schlugen auch Versuche, durch Toxine Immunität zu erzeugen, fehl (Marmorek). E. Levy (155) und C. Steinmetz (243) haben sogar bezüglich des Pneumoniekokkus das Vorhandensein giftiger Stoffwechselprodukte ganz in Abrede gestellt; eine Angabe, der sich Sidney Wolf (277) im wesentlichen angeschlossen hat. Brachte er Kaninchen Collodiumsäckchen in die Bauchhöhle, die mit

einer 24 Stunden alten, stark virulenten Bouillonkultur des Pneumokokkus gefüllt waren, so konnte er wohl hier und da geringe Temperatursteigerung am ersten Tage, aber keine weiteren Krankheitssymptome feststellen. — Auf die Bedeutung, welche die Toxine des Erysipelstreptokokkus in der Behandlung bösartiger Geschwülste durch Coley (52), Emmerich und Scholl (65) erlangt haben, näher einzugehen, ist hier nicht der Ort.

Vorkommen der Streptokokken in der Aussenwelt und im gesunden Tierkörper.

Die Streptokokken gehören nicht, wie die anderen Eitererreger κατ' ἐξοχήν, die Staphylokokken, zu den ubiquitären Spaltpilzen. Immerhin liegen auch für sie zahlreiche Angaben über ihr Auftreten in der Aussenwelt vor.

Im Wasser fanden Liesenberg und Zopf den Streptococcus mesenteroides (in der Gerbersaale), Pasquay (207) züchtete aus Münchner Kanalwasser einen Streptokokkus, der sich weder in Kultur, noch in seinem infektiösen Verhalten von dem Streptococcus pyogenes unterschied. Landmann (149) fand im Wasser eines Kesselbrunnens mässig virulente Streptokokken. In der Luft sind Streptokokken meistens nur gefunden worden, wenn es sich um Zimmerluft, besonders Luft aus Krankensälen handelte. Doch hat Chatin (47) auch anderweitige positive Befunde gemacht. Er fand unter sieben Luftproben zweimal Streptokokken, davon einmal eine avirulente Art. In Luft von Krankensälen konnte er nur nichtvirulente Streptokokken nachweisen. Solowjew (241) untersuchte vor allen den Staub der Spitalzeughäuser, wo Kleider und Wäsche der Kranken aufbewahrt wurde. Er fand neunmal Streptokokken (darunter sechsmal den Streptococcus lanceolatus und dreimal Streptococcus pyogenes). — Auch Parascandolo (204) fand einmal in der Luft chirurgischer Operationszimmer einen Streptokokkus, den er als Streptococcus erysiplatis bezeichnet. Im Staube vom Fussboden verschiedener bewohnter Räume fand Sanfelice (229) einen Streptococcus septicus liquefaciens, wie auch schon Pasquale im Zimmerstaub einen rasch verflüssigenden Streptokokkus gefunden hatte, auch Maximovitsch (174) erwähnt das Vorkommen von Streptokokken in dem Dielenstaub von Krankenanstalten. Allzuhäufig scheint aber auch nach diesen Angaben das Vorkommen von Streptokokken in der Luft nicht zu sein, so berichten auch Cleves-Symmes (50) über völlig negativen Ausfall ihrer diesbezügl. Untersuchungen. — In der Erde scheinen Streptokokken nicht gefunden zu sein; wenigstens liegen keine Mitteilungen darüber vor.

Häufiger finden sich dagegen Streptokokken an Gebrauchsgegenständen und in Nahrungsmitteln von Menschen und Tieren. — Unter den Gebrauchsgegenständen sei zuerst die Kleidung genannt, da das Vorkommen von Streptokokken an ihr für die Entstehung von Wundinfektionen von Bedeutung ist, worauf neuerdings besonders Pfuhl (212) und Brunner (38) hingewiesen haben.

Letzterer fand dann auch nicht selten an Tuchhärchen aus Kleidungsstücken virulente Streptokokken, Jäger konnte sie in Taschentüchern nachweisen. Zieleniew (280), der den Staub von Tischen in Krankenhäusern untersuchte, fand siebenmal Streptokokken (viermal den Diplococcus Fränkel, dreimal den pyogenes). Vincent (263), dessen Methodik bei der Untersuchung übrigens nicht ganz einwandfrei war, wies auch auf Geldstücken Streptokokken nach. Von Nahrungsmitteln der Tiere kommt vor allem Heu und Hafer in Betracht, in denen Lignières (159) fast immer Streptokokken — allerdings solche von geringer Virulenz — fand; von Nahrungsmitteln des Menschen ist die Milch noch der häufigste Fundort der Streptokokken, so fand Zacharbekow (278) in der Petersburger Milch mehrmals Streptokokken.

Trotzdem nach den eben angeführten Untersuchungen die Verbreitung der Streptokokken in der Aussenwelt keine so allgemeine zu sein scheint, so finden sie sich doch ungemein häufig an der Körperoberfläche und in den Körperhöhlen des Menschen und mancher Tiere. Bei weitem am häufigsten jedenfalls in der Mundhöhle, wo sich regelmässig Streptokokken finden — wenigstens beim Menschen. Es liegen neue Angaben zwar über diesen Punkt nicht vor, aber schon frühere Autoren (Miller (178), David (55), Netter (192), Sanarelli u. a.) haben das häufige Vorkommen der Streptokokken in der Mundhöhle Gesunder konstatiert. Netter giebt freilich für den Streptococcus pyogenes nur einen Prozentsatz von 5,50 aller untersuchter Fälle an, während er den Streptococcus lanceolatus in 20 % gefunden haben will. Dörnberger (57) hat dagegen fast in ²/₃ aller untersuchter Fälle lange Streptokokken, von oft nicht unbedeutender Virulenz gefunden. Meine eignen, in den letzten Jahren vorgenommenen Untersuchungen haben dagegen das nahezu regelmässige Vorkommen von Streptokokken ergeben; bei 150 Personen war 148 mal das Resultat positiv, darunter befanden sich Individuen im Alter von drei Tagen bis zu 55 Jahren. Die Virulenz war ausserordentlich variabel, ebenso kam es vor, dass bei denselben Individuen der Befund bald negativ, bald positiv ausfiel. Hiermit stimmen auch die Angaben von Widal und Besançon (273) im wesentlichen überein, die ebenfalls konstant bei gesunden Personen Streptokokken von höchst verschiedener Virulenz fanden. — Bei Tieren scheinen Streptokokken selten in der Mundhöhle vorzukommen, Fiocca (74) fand sie bei Pferden, vermisste sie dagegen bei Katzen und Hunden. Im übrigen Verdauungsapparat finden sich die Streptokokken nicht so regelmässig, im Magen scheinen sie gar nicht vorzukommen, im Darm finden sie sich hauptsächlich im Duodenum, wo bald verflüssigende (Escherich [66]), bald nicht verflüssigende Arten (Gessner) beschrieben werden.

Im normalen Respirationstraktus finden sich die Streptokokken jedenfalls seltener; man muss hier die Untersuchungen unterscheiden, die sich auf lebendes und auf Leichenmaterial beziehen. Bei Leichen findet man sehr oft selbst in den Bronchien Streptokokken (v. Besser [24]), bei lebenden Indi-

viduen sind die Angaben dagegen sehr divergierend. So giebt z. B. St. Clair Thomson und R. T. Hewlett (251) an, dass die eigentliche Nasenschleimhaut häufig frei von Mikroorganismen wäre, während im Vestibulum nasi allerdings stets zahlreiche Mikroorganismen, darunter auch Streptokokken, vorhanden sein sollen. Jedenfalls ist auch nach diesen Untersuchungen, wie es schon früher v. Besser und Wargunin (266) gezeigt, das Vorhandensein von Streptokokken im Respirationsapparat Gesunder sicher. — Im Urogenitalapparat finden sich Streptokokken relativ häufig. Bezüglich der Streptokokkenbefunde im weiblichen Genitaltraktus und die daran knüpfenden Controversen kann ich im wesentlichen auf die Ausführungen Gessners im ersten Jahrgang dieses Werkes (III. Abteilung S. 409 ff.) verweisen. Erwähnt sei hier nur noch die wichtige Arbeit von Vahle, die auf Veranlassung Ahlfelds ausgeführt wurde. Vahle (258) untersuchte nämlich die Scheide Neugeborener auf Bakterien, er fand sie nur bis zur 12. Stunde post partum regelmässig steril. Vom dritten Tage an sind regelmässig Bakterien vorhanden und zwar Streptokokken relativ häufig, nämlich in 14,6 % der Fälle. — Im Harn finden sich zwar, wenn er durch sterile Katheter entnommen wird, normalerweise keine Spaltpilze; im frisch gelassenen sind dagegen häufig Streptokokken vorhanden (R. Kraus [140]), die wohl grösstenteils aus der Urethra stammen (Gawronsky [92]).

An der äusseren Haut kommen Streptokokken nicht besonders häufig vor. Wigura (276) fand sie viel seltener, wie Staphylokokken, ein Befund der auch mit Angaben anderer Autoren übereinstimmt. Häufig finden sie sich dagegen im Konjunktivalsack. Lachowicz (148) hat allerdings angegeben, dass überhaupt nur in 19 von 63 untersuchten Augen Bakterien im Konjunktivalsack vorhanden waren, darunter auch Streptokokken; aus der Zusammenstellung von Axenfeld und Uhthoff (Ergebnisse, Abteil. IV., S. 106 ff.) geht jedoch hervor, dass auch der Konjunktivalsack kaum jemals keimfrei ist und relativ häufig Streptokokken enthält, zumal wenn man, wie selbstverständlich, den Fränkelschen Diplokokkus zu den Streptokokken zählt. (Trousseau [255] fand z. B. unter 12 Fällen siebenmal Streptokokken).

Es ergiebt sich aus dieser Zusammenstellung, dass thatsächlich fast überall im normalen Körper Streptokokken vorhanden sind.

Die Streptokokken als Krankheitserreger.

Es sei hier vorausgeschickt, dass die Streptokokken bekanntermassen im allgemeinen imstande sind, entzündliche und eiterige Prozesse hervorzurufen, und dass man dementsprechend auch bei den entzündlichen und eitrigen Prozessen aller Organe Streptokokken finden kann, freilich genügt der Befund durchaus noch nicht immer zum Nachweis ihrer ätiologischen Bedeutung, da in vielen Fällen eventuell nur eine sekundäre Vermehrung

der schon normalerweise vorhandenen Streptokokken vorzuliegen braucht. Thatsächlich herrscht auch in der Beurteilung der Streptokokken als ätiologische Faktoren wenig Konsequenz und der subjektiven Neigung und Abneigung, oft auch der vorgefassten Meinung der einzelnen Autoren ist weiter Spielraum gelassen.

Die nachfolgende Übersicht wird, soweit sie allgemein bekanntes wiederholt, nur ganz kurz sein und z. T. auf andere Aufsätze aus früheren Bänden dieses Werkes verweisen. Nur wo es sich um Dinge handelt, die in den Ergebnissen noch nicht zur Besprechung gelangt sind, wird etwas eingehendere Berichterstattung nötig sein. Wir können die pathogenen Leistungen der Streptokokken unter folgende Unterabteilungen einreihen. 1. Die lokalen Streptokokkenkrankheiten der einzelnen Organe; 2. die Streptokokken bei Allgemeinkrankheiten: a) bei den akuten Exanthemen, b) bei Pyämie-Septikämie; 3. die Streptokokken bei Mischinfektionen; 4. die Streptokokken bei Tierkrankheiten; 5. wird anhangsweise der Immunität nach Streptokokkenkrankheiten zu gedenken sein.

1. Die lokalen Streptokokkenkrankheiten.

a) des Verdauungstraktus. Hier kommen in erster Linie die entzündlichen Prozesse der Pharynx, insbesondere die sogenannten Anginen in Betracht, bei denen schon Kurth das häufige Vorkommen von Streptokokken nachgewiesen hatte; es ist das ja auch keineswegs überraschend, da sich eben schon normalerweise reichlich Streptokokken in der Mundhöhle finden. Die meisten Untersucher konnten deswegen mehr oder weniger häufig bei allen möglichen Arten von Anginen sowohl den follikulären, wie pseudomembranösen, Streptokokken züchten, meist in der Form des Streptococcus pyogenes (Stendtner [242], Barbier [16], Landmann [149], Stooss [247], E. Meyer [176], Logucki [163], Veillon [260], Widal-Besançon [272]) seltener in der Form des Streptococcus lanceolatus (Jaccoud [121], Buss [40]). Jedoch waren die Streptokokken durchaus nicht immer in Reinkultur vorhanden, sondern nicht selten mit anderen Entzündungserregern, wie Staphylokokken und Pneumokokken vergesellschaftet. So konnte Stooss nur in 21 Fällen vorwiegend Streptokokken finden, in 24 Fällen fand er nur in geringer Menge Streptokokken, vorwiegend einen als „Coccus conglomeratus" bezeichneten Mikroben; in je 5 Fällen fanden sich vorwiegend Staphylokokken und Leptothrix, in 4 Fällen vorwiegend Spirillen, in 3 Fällen vorwiegend Pneumokokken, in je 1 Fall Micrococcus tetragenus, Friedländersche Bacillen und der Soorpilz, in 2 Fällen der Diphtheriebacillus und 6mal in Tonsillarabscessen Streptokokken in Reinkultur. Als sichere Erreger der Anginen betrachtet Stooss aber nur die Streptokokken und Staphylokokken, vielleicht auch die Pneumokokken. Auch E. Meyer sieht die Streptokokken als die hauptsächlichsten Erreger der Anginen an. Er

fand sie unter 55 Fällen von typischer Angina lacunaris 15mal in Reinkultur, 24mal mit Staphylokokken vergesellschaftet. Es ist nicht auffallend, dass in der Mehrzahl der Fälle keine Reinkulturen erhalten wurden, weil es eben bei der Entnahme des Belages bezw. des Eiters nicht gut möglich ist, die Mitnahme von sonstigem Mundhöhleninhalt zu vermeiden. Lemoine (154a) sucht diesen Missstand zu vermeiden, indem er das Untersuchungsmaterial aus der Mitte der Mandel mittelst einer Pipette entnimmt, nachdem er die Einstichstelle zuvor kauterisiert hat. Bei Anwendung dieser Methode erhielt er bei 165 Anginafällen bei allen Streptokokken in Reinkultur, während bei Anwendung der gewöhnlichen Methoden unter 78 Fällen, die, nach Lemoinescher Methode untersucht, Reinkulturen von Streptokokken ergaben, nur 19 Fälle Reinkulturen von Streptokokkus lieferten. Nach diesen Untersuchungen wird man es wohl kaum mehr bezweifeln dürfen, dass der Streptokokkus bei der Entstehung der Anginen die grösste Rolle spielt. — Nur wenig berücksichtigt ist die Frage, wie es denn kommt, dass der regelmässig in der Mundhöhle vorhandene Streptokokkus doch nur unter bestimmten Umständen Halsentzündungen hervorruft. B. Fränkel (84), der unter Angina lacunaris eine wirkliche Entzündung des Parenchyms der Tonsillen versteht, hält es für notwendig, dass zunächst eine Schädigung des Organismus eintritt, wie es z. B. bei der traumatischen Angina laucnaris nach Nasenoperationen der Fall ist. Durch die Operation wird den Entzündungserregern die Pforte eröffnet, durch welche sie mit dem Lymphstrom von innen her in die Tonsillen gelangen. In ähnlicher Weise soll auch Erkältung eine Rolle spielen, und durch vorhergehenden leichten Schnupfen den Streptokokken der Weg von der Nase zu den Tonsillen gebahnt werden. — Es ist unwahrscheinlich, dass mit diesen Auseinandersetzungen die Bedingungen für die Infektion erschöpft sind, ebenso wie es wohl keinem Zweifel unterliegt, dass die Streptokokken sehr häufig von der Mundhöhle aus in die Tonsillen eindringen.

Ausser den eigentlichen Anginen kommen Streptokokken auch noch bei der Stomatitis, insbesondere der Stomatitis aphthosa in Betracht. E. Fränkel (86) hat zuerst die sogen. Bednarschen Aphthen einer gründlichen, bakteriologischen und histologischen Untersuchung unterworfen. Die im wesentlichen lokale Affektion wird durch Staphylokokken und Streptokokken hervorgebracht. Auch Beco (21) fand in Fällen von Stomatitis, die der aphthösen zum mindesten nahe steht, Staphylokokken und Streptokokken. Jadassohn (123) konnte in einen Falle allerdings nur den Staphylococcus pyog. aur. entdecken, während Stooss in 15 Fällen konstant einen grossen Diplokokkus und inkonstant Staphylokokken, Coccus conglomeratus etc. fand. Er hält deswegen den grossen Diplokokkus für den Erreger der Aphthen. — Es scheint demnach die Frage noch nicht genügend geklärt. — Über Streptokokkenbefunde in peritonsillären Abscessen berichtet Logucki (163), bei Retropharyngeal-Abscessen Koplik.

Im Magen spielen die Streptokokken bekanntlich keine grosse Rolle. Sie werden daher nur ausnahmsweise bei Erkrankungen dieses Organs gefunden. Tavel (249) und Eguet (63), sowie de Cérenville (45) fanden sie in mehreren Erkrankungen des Intestinaltraktus, die bald mehr akut, bald mehr chronisch unter typhusähnlichen Symptomen verliefen, im Mageninhalt in solchen Mengen, dass sie an ihrer ätiologischen Bedeutung nicht zweifeln. Nauwerck (189) erwähnt einen Fall von Geschwürsbildung im Magen bei einem an Scharlach und eitriger Perikarditis verstorbenen Kinde, bei dem die Kapillaren des Magens durch Streptokokkenkolonien verstopft waren.

Häufiger kann man bei Erkrankungen des Darms Streptokokken nachweisen. Schon Beck (19) hatte einen Fall beschrieben, der während der Hamburger Choleraepidemie in Berlin unter Cholerasymptomen verlief, bei dem aber die bakteriologische Untersuchung die Anwesenheit von Streptokokken in Reinkultur ergab. Einen weit zweifelhafteren Fall, in dem nur mikroskopisch in der Darmwand vereinzelt Streptokokken gefunden wurden, erwähnen Giraudeau und Rénon (96). Auch Mills (179) nennt Streptokokken (in der Form des Streptococcus lanceolatus) als Erreger choleriformer Diarrhöen. Die Fälle von Tavel und Eguet, sowie de Cérenvilles sind bereits oben erwähnt. A. Holst (115) berichtet über 4 kleine Epidemien von akutem Magendarmkatarrh nach Genuss von streptokokkenhaltiger Milch. Er drückt sich aber bezüglich der ätiologischen Bedeutung dieser Streptokokken vorsichtig aus, da man Kettenkokken nicht selten in Milch findet, die gut vertragen wird. Er fand überhaupt öfter in diarrhöischen Entleerungen Kettenkokken und glaubt, dass sie Diarrhöen hervorzurufen vermögen. Er selbst erkrankte nach Genuss von 100 ccm einer Streptokokkenmilchkultur unter Kolikschmerzen und Allgemeinerscheinungen. Auch Drasche und Hasterlik[1]) konnten bei Menschen durch Streptokokken experimentell Diarrhöen hervorrufen. Babes und Opresku (12) beschrieben einen Fall von primärer phlegmonös-hämorrhagischer Duodenitis mit Pneumokokkenbefund. Fischl fand bei Verdauungskrankheiten im Säuglingsalter 3mal Streptokokken auch in den übrigen Organen. — Man muss jedenfalls in der Beurteilung der Streptokokkenbefunde bei Diarrhöen sehr vorsichtig sein. Ich selbst habe mehrmals bei schweren Darmkatarrhen der Säuglinge in der Darmschleimhaut selbst neben grossen Mengen von Colibakterien mässige oder geringe Mengen von Streptokokken gefunden, glaube aber nicht, dass ihnen irgendwelche ätiologische Bedeutung zukam, da sie erst sekundär eingedrungen sein konnten und sich bekanntermassen auch im normalen Koth vorfinden. Auch bei den Erkrankungen der Leber sind Streptokokken nicht ohne Bedeutung. Dass sie in Leberabscessen vorkommen ist nicht überraschend; es ist möglich, dass hier die Association mit anderen Spaltpiltzen

[1] Stricker, Studien zur Cholerafrage. Wien. 1893.

besonders wichtig ist, wie Korn (139a) annimmt. — Interressant ist ihr Vorkommen bei der akuten gelben Leberatrophie und ähnlichen Erkrankungen. Babes (9) hat vier solche Fälle beschrieben, Borst (Sitzber. der physikal.-med. Gesellsch. zu Würzburg) erwähnt einen derartigen Fall; auch Meder hatte bei akuter Leberatrophie Streptokokken gefunden, ihnen aber mit Recht keine ätiologische Bedeutung zugeschrieben. — Über das Vorkommen von Streptokokken bei Erkrankungen des Pankreas besonders der Entzündungen dieses Organs hat Dieckhoff auf Grund von Untersuchungen Lubarschs Mitteilung gemacht.

b) Man kann wohl sagen, dass bei den meisten entzündlichen Prozessen des Respirationsapparats Streptokokken nicht vermisst werden, doch ist es auch hier aus den schon öfters betonten Gründen schwierig ihre ätiologische Bedeutung klarzulegen. In der Nase und ihren Nebenhöhlen finden sie sich bei entzündlichen Prozessen häufig. Abel (1) hatte bei der Rhinitis fibrinosa Pneumoniekokken gefunden und sie als die Erreger des Prozesses angesehen. Neuerdings, besonders nach den Untersuchungen von Gerber und Podack (93), sowie von E. Meyer (177) ist man dagegen mehr geneigt, die Diphtheriebacillen als Erreger anzusehen. Da aber auch von diesen Autoren neben den Diphtheriebacillen Streptokokken regelmässig (Gerber und Podack) oder doch wenigstens sehr häufig (E. Meyer gefunden wurden, so ist es nicht auszuschliessen, dass auch ihnen eine Bedeutung für die Entstehung der Krankheit zukommt. Meyer ist sogar geneigt, die Rhinitis fibrinosa für eine ätiologisch nicht einheitliche Krankheit zu halten, die auch durch Streptokokken und Staphylokokken erzeugt wird. — In den Nebenhöhlen der Nase kommt nach E. Fränkel (86a) normalerweise am häufigsten der Streptococcus lanceolatus vor. Es ist daher verständlich, dass er auch bei exsudativen Prozessen am häufigsten nachzuweisen ist; daneben finden sich aber noch andere Mikroben: Streptococcus pyogenes, Staphylokokken, Pseudo-Diphtherie- und Influenzabacillen etc. — Herzfeld und Heermann (110) fanden bei Kieferhöhleneiterungen häufig Streptokokken. — Auch bei Tracheitis, Tracheobronchitis und Bronchitis sind Streptokokken relativ oft gefunden. Queyrat (220) fand sie in allen 11 Fällen von Tracheobronchitis und misst ihnen ätiologische Bedeutung bei. Claisse (53) giebt das Gleiche für die Bronchitiden an; Babes und Beldiman (11) konnten in ihren Untersuchungen über alle Arten von Bronchitiden ebenfalls häufig Streptokokken auffinden und Duflocq (59) fand bei eitriger Bronchitis bald Pneumokokken, bald Streptokokken. Auch bei der Bronchitis fibrinosa kommen nach Sokolowky (240) Streptokokken (neben anderen Mikroorganismen) im Auswurf vor, ein Befund, den ich bestätigen kann.

Bezüglich des Vorkommens der Streptokokken bei Lungenentzündungen

[1]) Festschr. f. Th. Thierfelder. Leipzig 1894.

kann der Hauptsache nach auf den Bericht von Honl im ersten Jahrgang der Ergebnisse verwiesen werden (Abteil. I. S. 648 ff.). Hier sei nur noch erwähnt, dass auch bei Bronchopneumonien bald gewöhnliche, bald Fränkel-Streptokokken gefunden werden, wie namentlich die Untersuchungen über Diphtheriepneumonie etc. zeigen. Die differenten Ergebnisse erklären sich zum Teil durch die verschiedene Untersuchungsmethodik. — Dass auch unter den genuinen Pneumonien sogenannte Streptokokkenpneumonien besonders unterschieden werden, wurde bereits oben erwähnt. Finkler hält die letzteren im ganzen für bösartiger, von Anfang schleichender verlaufend. Auch Fr. Harbitz (104) giebt ähnliches an und hebt als anatomische Charakteristica die grössere Glätte der Schnittfläche der Lunge, sowie die Neigung zur Erweichung hervor. Wassermanns (268) 2 Fälle, in denen ein Streptococcus longus isoliert wurde, zeichneten sich allerdings auch durch den schleichenden Charakter aus, es fehlten aber die schweren Allgemeinerscheinungen. Grosse Ähnlichkeit bestand mit Tuberkulose, die nur deswegen ausgeschlossen wurde, weil die Tuberkulinreaktion negativ ausfiel und der Ausgang stets ein günstiger war. — Dass auch bei allen Arten von Pleuritiden Streptokokken beteiligt sein können, geht aus zahlreichen Arbeiten hervor, von denen hier nur die von Jaccoud (122), Washbourn (267), Prudden (218), E. Levy (156), Thue (252), Heim (108), A. Aschoff (7) und Kopfstein (139) genannt werden sollen. —

c) Cirkulationssystem und Blut. Der häufige Befund von Streptokokken bei Endokarditis ist seit den Arbeiten von Weichselbaum (269), Orth (196), Fränkel und Sänger (88) so allgemein bekannt, dass die Veröffentlichungen darüber in neuerer Zeit immer seltener geworden sind und mehr die Fälle mitgeteilt werden, in denen andere Mikroben (Bacterium coli, Gonorrhoekokken etc.) als Erreger angesehen werden. Pneumokokken als Erreger von Endokarditis beschrieben Durante (62), Lesage und Pineau (157), Venturi. Mit Streptokokken aus normalem Mundspeichel erzeugten Widal und Besançon (272) bei Kaninchen Endokarditis ohne Klappertrauma. Zusammenfassende Untersuchungen über die Ätiologie der Endokarditis geben Banti (16), der in 22 Fällen 18 mal Streptokokken (10 mal pyogenes, 8 mal lanceolatus) fand, und Dessy (56), der, das gleiche Material nach der Entstehung sichtend, bei sogen. primärer Endokarditis jedesmal Streptokokken fand. — Auch für Bluterkrankungen, wie perniciöse Anämie und Pseudoleukämie werden Streptokokken verantwortlich gemacht (Traversa [254]). Auch bei Leukämie sind Streptokokken im Blute gefunden worden. Namentlich Bonvicini (32) hat über solche Befunde bei Leukämie des Hundes und Rindes berichtet, ohne übrigens irgend welche Beweise für ihre ätiologische Bedeutung beizubringen. Das häufige Vorkommen der Streptokokken bei Purpura haemorrhagica wurde von Widal (274) betont.

d) Stoffwechselregulierungsorgane (Lymphdrüsen, Milz, Schilddrüse etc.). Hier sind die Streptokokken nicht von grosser Bedeutung. Weder

bei Lymphdrüsen- noch Lymphgefässentzündungen werden sie besonders häufig gefunden. Freilich liegen auch hier positive Befunde vor von Fischer und Levy (76), sowie von Brault (37), der die akuten Lymphadenitiden vorwiegend als Mischinfektionen auffasst. Einzelbefunde liegen noch von anderen Autoren vor. — Über das Vorkommen von Streptokokken bezw. Pneumokokken bei Strumitis berichten Heddaeus (105) und Lanz (152). Da sich in den Fällen sekundär Pneumonie anschloss, so wurde angenommen, dass die Eingangspforte in der Schilddrüse zu suchen sei. (?)

e) Knochen, Gelenke und Muskeln. — Während die akute Osteomyelitis anfangs als eine ganz spezifische, durch einen besonderen (auch vom Staphylococcus pyogenes aur. verschiedenen) Mikroorganismus verursachte Krankheit angesehen wurde, haben die späteren Untersuchmungen gezeigt, dass es sich bei ihr nur um eine besonders lokalisierte Eiterung — in manchen Fällen auch eine mit besonderer Lokalisation einhergehende Pyämie — handelt, bei der sich die verschiedensten Eiterreger vorfinden können. Es ist hier nicht der Ort, auf die besonders von K. Müller ventilierte Frage einzugehen, in wie weit sich auch im klinischen Bild die Osteomyelitiden verschiedener Ätiologie unterscheiden. Mir persönlich erscheint der von ihm vertretene Standpunkt, dass die durch Streptokokken und Pneumokokken hervorgerufenen Knochenentzündungen stets Ostitiden und Periostitiden sind, während nur die durch Staphylokokken erzeugten echte Knochenmarksentzündungen seien, nicht haltbar; weil 1. auch bei der Staphylokokkenosteomyelitis das Periost leicht und mitunter vorwiegend erkrankt; 2. ich selbst reine Streptokokkenosteomyelitis gesehen habe, ohne erhebliche Beteiligung des Periosts. Immerhin ist es wohl möglich, dass man bei einiger Neigung zum Schematisieren klinische Bilder konstruieren kann, die der Staphylo- und Streptokokkenosteomyelitis entsprechen. Thatsächlich stehen die meisten neueren Autoren, die umfassendere Untersuchungen über Osteomyelitis gemacht haben mehr auf dem Standpunkt von Kraske, dass die Osteomyelitis eben nur eine im Knochenmark lokalisierte Eiterung ist. So Lannelongue und Achard (151), so Fischer und Levy (77), welche unter 15 Fällen primärer akuter Osteomyelitis 4 mal Streptokokken fanden, auch Jordan (127), der allerdings nur ausnahmsweise Streptokokken nachweisen konnte, und Canon (24), der unter 26 Fällen 10 mal Streptokokken, (davon 5 mal mit Staphylokokken vergesellschaftet) züchtete. — Natürlich können auch Knochenhautentzündungen durch Streptokokken bedingt sein, so berichtet Schreier (233) über Streptokokkenbefund bei Periostitis dentalis. — Auch bei tiefer gehenden Eiterungen des Knochens werden sie nicht vermisst. Roncali (225) studierte experimentell die Infektion komplizierter Knochenbrüche und fand als Erreger der Infektion nicht selten Streptokokken. Bei Beckenabscessen fanden Doléris und Bourges (58) ebenfalls Streptokokken, um nur eine von vielen Arbeiten zu erwähnen.—Schliesslich sei noch die Arbeit von Mircoli (180) erwähnt, der in

11 unter 13 Fällen von Rachitis pyogene Streptokokken und Staphylokokken in den Knochen fand, ihnen aber nicht mit Sicherheit ätiologische Bedeutung zuschreibt.

Bezüglich der Gelenks- und Muskelerkrankungen ist es kaum nötig zu erwähnen, dass auch hier durch Streptokokken verursachte Fälle von Abscessbildungen und fibrinös-eitrigen Entzündungen beobachtet sind (Galliard). Grösseres Interesse beansprucht das Vorkommen von Streptokokken beim akuten Gelenkrheumatismus, vor allem seitdem man auf die Beziehungen zwischen Angina und Gelenkrheumatismus aufmerksam gemacht hat. Buss (40) hat besonders auf diesen Zusammenhang hingewiesen und Beispiele angeführt, in denen in gewissen Familien wiederholt Angina und Gelenkrheumatismus bei einzelnen Familiengliedern auftrat oder wo sich direkt an eine Angina der akute Rheumatismus anschloss. Ähnliche Auffassung hatte schon vorher Fiedler (70) vertreten und auch Chvostek (48) ist der Meinung, dass als Eingangspforte für die verschiedenen Infektionserreger, die beim Gelenkrheumatismus in Betracht kommen, die Tonsillen und der Darm die erste Rolle spielen. Als Erreger des Gelenkrheumatismus sehen die meisten Autoren vor allem die verschiedenen Eitererreger an (Staphylo-, Strepto- und Pneumokokken [Buss, Singer u. a.]). Chvostek hält allerdings mit Recht die Urinuntersuchungen von Singer (238) für wenig beweisend und glaubt sogar, dass die Gelenkaffektionen gar nicht immer durch direkte bakterielle Invasion, sondern öfter durch Ablagerung toxischer Produkte verursacht werden. Die dieser Auffassung entgegenstehende Ansicht, die von Schüller zuerst ausgesprochen, dann von Banatyne, Wohlmann und Blaxall[1]) eingehend zu begründen versucht ist, dass der Gelenkrheumatismus durch einen spezifischen Bacillus hervorgebracht wird — Banatyne, Wohlmann und Blaxall beschreiben einen kleinen Bacillus mit polarer Färbung als Erreger — hat nicht viel Wahrscheinlichkeit für sich. Auch Charrin (46) hat Streptokokken bei rheumatischen Gelenksleiden gefunden und 2 Fälle mitgeteilt, in denen die Beziehungen zu vorausgehender Mandelentzündung auffallende waren.

f) Harn- und Geschlechtsorgane. — Der von verschiedener Seite gemachte Versuch, auch die Entstehung der akuten Nephritiden auf Spaltpilze zurückzuführen (Letzerich, Mannaberg) hat bis jetzt noch wenig brauchbare Thatsachen zu Tage gefördert. Ganz allgemein ist namentlich auf pathologisch-anatomischer Seite die Auffassung verbreitet, dass die akuten Nierenentzündungen mannigfacher Ätiologie sind und dass alle möglichen Arten von Giften — darunter auch Bakteriengifte — hierbei eine Rolle spielen. Soweit die bakteriologischen Untersuchungen über die Ätiologie der Nephritiden auf Untersuchungen des Harns beruhen, ist zu dem noch

---

1) Rheumatoid arthritis: its clinical history, etiology and pathology etc. The Lancet. 25. April. 1896.

die Thatsache im Auge zu behalten, dass es recht schwer ist, Urin steril zu entnehmen und selbst bei Katheterisierung es vorkommt, dass die in der Urethra so reichlich vertretenen Spaltpilze in den Urin gelangen. Ferner kommt noch in Betracht, dass manche Autoren jede Albuminurie schlechthin als „Nephritis“ bezeichnen. — Am meisten zu verwerten sind diejenigen Untersuchungen, bei welchem auch post mortem die Untersuchung der Nieren den gleichen Befund, wie im Leben ergab. — Über Vorkommen von Streptokokken im steril aufgefangenen Urin berichtete zuerst Mannaberg (166); dann R. Kraus (140), der sie bei Puerperalprozessen, Endocarditis ulcerosa und Nephritis fand. Bei akuter Nephritis und zwar in 3 Fällen von primärer und einem von sekundärer, nach Pleuritis entstandener, züchtete Pansini (203) den Streptococcus lanceolatus aus dem Bodensatz des Urins, doch ist seine Methodik nicht einwandsfrei gewesen. Hewetson (114) fand in einigen Fällen von Typhus abdominalis in den Nieren Streptokokken neben anderen Mikroorganismen, ohne übrigens genauere Angaben über die histologischen Verhältnisse der Nieren zu machen. Wichtig ist die Arbeit von Fränkel und Reichel (87), in welcher eingehende Untersuchungen über das Vorkommen des Streptococcus lanceolatus in den Nieren bei Pneumonikern vorliegen. Die mikroskopischen Untersuchungen ergaben, dass es sich fast immer um degenerativ-entzündliche Zustände höheren oder niederen Grades handelte, bei denen die Streptokokken selten (unter 26 Fällen nur 4 mal) vermisst wurden. Meist waren sie nur spärlich vorhanden und erst nach längerem Suchen zu finden; sie lagen in den grossen arteriellen und venösen Gefässen, in den intertubulären Kapillaren, seltener in Glomerulusschlingen. — Die Befunde, die an und für sich interessant sind, beweisen keineswegs, dass die pathologischen Veränderungen der Niere bei Pneumonie stets auf die Anwesenheit von lebenden Streptokokken zurückzuführen sind, 1. weil durchaus nicht immer ein lokaler Zusammenhang zwischen den Entzündungsherden und den Bakterienherden nachweisbar war, 2. nicht ausgeschlossen ist, dass die Streptokokken erst sub finem vitae oder erst nach dem Tode in die Nierengefässe gelangten. — Jedenfalls spielen auch bei der Pneumonienephritis mehrere Momente eine Rolle, vor allem die von den Streptokokken produzierten Gifte, die aber schon wirksam sein können, bevor es zu einer Ansiedlung dieser Spaltpilze in den Nieren selbst kommt. — Dass bei hämatogenen Nierenabscessen ebenfalls Streptokokken vorkommen, braucht kaum erwähnt zu werden. Wichtig ist dagegen, dass, wie vor allem Orth (197) betont hat, auch eine Ausscheidungsnephritis existiert, die nicht leicht von einer Pyelonephritis zu unterscheiden ist. Dass auch bei dieser Streptokokken die entzündlichen Veränderungen erzeugen können, geht besonders aus den Untersuchungen von Wunschheims (277a) hervor. — In den übrigen Teilen des Harnapparats kommen die Streptokokken höchstens bei Sekundär- und Mischinfektionen vor, während die Erkrankungen dieser Organe vorwiegend vom

Gonokokkus und Bacterium coli hervorgebracht werden. — Auch im männlichen Genitalapparat spielen bekanntlich die Gonokokken die grösste Rolle, nur bei Orchitis und Prostatitis sind hier und da auch Streptokokken (am häufigsten Pneumokokken) gefunden worden (Prioleau [217]); über die metastatische Orchitis bei Mumps liegen genauere Untersuchungen nicht vor.

Im weiblichen Genitaltraktus spielen dagegen die Streptokokken, soweit es sich nicht um gonorrhoische Erkrankungen handelt, bei weitem die grösste Rolle. Namentlich die puerperalen Prozesse sind zum grössten Teil durch sie hervorgebracht, gleichviel ob der Prozess mehr in erysipelatöser oder phlegmonöser Weise verläuft. Es ist überflüssig hier die Arbeiten noch zu erwähnen, in denen von einem besonderen „Streptokokkus des Puerperalfiebers" die Rede ist, obgleich diese Anschauung selbst in den neueren Arbeiten noch hier und da hervortritt (Walter). Besonders eingehende Untersuchungen hat Goldscheider (97) gemacht, der in 68 Fällen von Puerperalfieber stets Streptokokken fand, bald in Reinkultur, bald mit anderen Mikroben vergesellschaftet. Auch wenn man, wie z. B. in dem Fall von Monod (183), neben dem Streptokokkus noch andere Spaltpilze in der Überzahl findet, ist es wahrscheinlich, dass er von der grössten Bedeutung ist. Dass die Virulenz der bei puerperalen Prozessen gefundenen Streptokokken oft eine sehr erhebliche ist, zeigen auch die neueren Arbeiten von Marmorek (170), Petruschky (209), Bulloch (39) u. a. — Auch in Gestalt des Streptococcus lanceolatus finden sich die Streptokokken bei Puerperalfieber vor, meist allerdings nur, wenn daneben wirklich genuine Pneumonie vorhanden ist (Czemetschka [54]). — Bei nicht puerperalen Prozessen des weiblichen Genitalapparats sind dagegen Streptokokken nur selten gefunden. Über einige durch Streptokokken hervorgebrachte Fälle von Salpingitis berichtet Bochet (28). Bei Vulvo-vaginitis der Kinder fanden Veillon und Hallé (262) neben dem Gonokokkus auch häufig Streptokokken. Bei der interstitiellen Endometritis scheinen Streptokokken dagegen kaum irgend eine Rolle zu spielen; wenigstens geben Gottschalk und Immerwahr (99) an, sie in 60 Fällen stets vermisst zu haben. —

g) Nervensystem. Auf die Bedeutung der Streptokokken für die Entstehung der Entzündungen der Gehirn- und Rückenmarkshäute gehe ich hier nicht näher ein, da das Notwendigste bereits oben angeführt ist. Es sei auch noch auf die betreffenden Kapitel im 1. Jahrgang der Ergebnisse (Abteil. III) verwiesen. — Dagegen haben neuere Arbeiten immer mehr die Aufmerksamkeit auf die infektiöse Natur der Poliomyelitis gelenkt, was schon aus klinischen Gründen äusserst wahrscheinlich war. Soweit genaue Untersuchungen vorliegen, scheinen auch hier Streptokokken in erster Linie in Betracht zu kommen. So giebt z. B. Babes (10) an, bei Poliomyelitis von Pferden und Hunden, öfter Streptokokken im Rückenmark gefunden zu haben. Roger (224) berichtet über Experimente an Hunden, in denen es ihm gelang, durch Injektion von Streptokokken echte Poliomyelitis zu erzeugen; ähnliches

geben Sabrazès und Mongour (228) an, doch konnten sie nachher im Rückenmark selbst keine Streptokokken mehr auffinden und lassen es daher unentschieden, ob es sich nicht nur um Toxinwirkung gehandelt hat. Ganz ähnliche Verhältnisse liegen vor in einem Versuche von Bourges (36), der nach Injektion grösserer Mengen von Streptokokkenbouillonkulter bei einem Kaninchen schon nach 2 Tagen den Beginn einer Rückenmarksaffektion konstatieren konnte. Als das Tier nach 2 Wochen starb, fanden sich die Hauptveränderungen in der grauen Substanz. Streptokokken wurden nicht mehr gefunden. — Widal und Besançon beobachteten bei 116 Tieren, die mit 89 Streptokokkenkulturen verschiedener Herkunft geimpft waren, 7 mal paraplegische und paralytische Erscheinungen. In 4 Fällen wurde das Rückenmark untersucht und zeigte Veränderungen, die mit denen bei akuter diffuser Myelitis in den Hauptpunkten übereinstimmten. Die erwähnten Untersuchungen machen es wahrscheinlich, dass Streptokokken gerade für die Entstehung der Poliomyelitis von Bedeutung sind; nach Analogie sonstiger Erfahrungen über die Ätiologie von Rückenmarkserkrankungen und nach einem Teil der vorliegenden Befunde ist anzunehmen, dass die Toxine für die Entstehung der Krankheit von ausschlaggebender Bedeutung sind. — Als mehr zufällige Befunde ohne wesentliche Bedeutung sei noch die Angabe von Marinesco (169) erwähnt, dass er im Rückenmark eines an Pocken verstorbenen Mannes im Centralkanal Streptokokken fand. Ebenso ist den Angaben Öttingers und Marinescos (195) über das Vorkommen von Streptokokken im Rückenmark bei Landryscher Paralyse keine grosse Wichtigkeit beizumessen.

h) Sinnesorgane. *α*) Haut. Bei den Erkrankungen der Haut werden, falls man von den erysipelatösen Prozessen absieht, die Schimmelpilze und die Staphylokokken jedenfalls weit häufiger gefunden, als die Streptokokken. Immerhin kommen sie auch hier bei mannigfachen Erkrankungen vor. Relativ häufig findet man sie bei den einfachen Lymphangitiden (Fischer und Levy [76]); ferner bei metastatischen und hämorrhagischen Affektionen. So beschreibt Unna (257) einen eigentümlichen Fall von universellen Hautausschlag, der durch Streptokokkenembolie hervorgerufen war.

Es handelte sich um ein russisches Auswandererkind, das nach Ablauf der Masern einen Ausschlag von akneartigen Knötchen mit peripherer Röte bekam. Allmählich entwickelten sich unter mässigem Fieber durchsichtige Bläschen, die schliesslich konfluierten und Dellenbildung aufwiesen. Bei der Sektion des nach fünf Tagen verstorbenen Kindes fanden sich in den Hautpusteln, in Leber und Niere Streptokokken. Histologisch erwiesen sich die Pusteln als sehr pockenähnlich; die jüngsten Stadien zeigten stets eine oder mehrere Kapillarschlingen, die gerade unterhalb des Centrums der Papel Streptokokkenembolien enthielten.

Unna nimmt daher an, dass die ganze Hautaffektion auf die Verschleppung der Streptokokken zurückzuführen sei und bezeichnet daher die Krankheit als Phlyctaenosis streptogenes. — Dass gerade die Streptokokken leicht Hämorrhagien hervorbringen, dafür besitzen wir mannigfache Beispiele, namentlich bei ulceröser Endokarditis, wo gar nicht selten die Haut-

blutungen so im Vordergrund stehen, dass die ganze Krankheit als Purpura bezeichnet wird. Widal und Thérèse (275) haben einen solchen Fall beobachtet, wo sowohl Hauthämorrhagien, als auch Erythem bestand und sich in den Kapillaren zahlreiche Streptokokken nachweisen liesen. Auch Monnier (182) beschreibt einen Fall, wo bei einem an Lebercirrhose leidenden Patienten einige Tage vor dem Tode zahlreiche Hämorrhagien der Haut zum Ausbruch kamen und im Blute ebenfalls der Nachweis von Streptokokken gelang. — Dass aber auch bei mehr cirkumskripten Entzündungs- und Eiterungsprozessen der Haut Streptokokken vorkommen, zeigt ein Fall von Volterra (265) (Präputialgangrän) und besonders die Untersuchungen Kurths (145) über die Impetigo contagiosa. In sämtlichen untersuchten Fällen und in allen 19 untersuchten Bläschen fanden sich nämlich Streptokokken, die sich auch im Tierversuch durch ihre geringe Neigung zu progredierten Entzündungsprozessen auszeichneten und die Kurth für die Erreger der genannten Erkrankung hält. — Interessante Mitteilungen zur Epidemiologie des Erysipels hat in neuester Zeit Ucke (256) gemacht.

β) Ohr. Die Untersuchungen zahlreicher Autoren haben gezeigt, dass Strepto-Pneumokokken bei den Entzündungen des mittleren Ohrs, der Paukenhöhle sehr häufig gefunden werden, besonders bei denjenigen Formen, die als Komplikationen oder Nachkrankheiten bei den akuten Exanthemen etc. auftreten (Moos [185], Rohrer [226], Blaxall [27], Herzog [111] u. a.). Auch bei chronischen Formen werden sie nicht vermisst, wie Untersuchungen von Stern (244) zeigen. Podack (216) erwähnt den Befund von Streptokokken bei fibrinöser Otitis media (s. unten). Betreffs der Einzelheiten sei auf die betreffenden Kapitel im 1.—3. Jahrgang dieses Werkes verwiesen (Jahrgang I, Abteil. IV, S. 3 ff., Jahrgang II, S. 742 ff., Jahrgang III, Abteil. II).

γ) Auge. Bezüglich des Vorkommens der Streptokokken im Auge sei hier nur bemerkt, dass namentlich der Streptcoccous lanceolatus bei den verschiedensten Erkrankungen — namentlich der Conjunctiva und Cornea — gefunden wird. Im speziellen sei aber auf den ausführlichen Bericht Axenfelds (8) im 1. Jahrgang (Abteil. IV, S. 106 ff.) und in diesem Jahrgang verwiesen.

2. Die Streptokokken bei Allgemeinkrankheiten.

a) Bei den akuten Exanthemen. — Auch hier werden Streptokokken gefunden, wenn man aber vom Scharlach und allenfalls noch Keuchhusten absieht, nur ausnahmsweise. Bei Keuchhusten kommen im Sputum nach den Untersuchungen von M. Cohn und H. Neumann (51) Streptokokken sehr häufig vor (20 mal unter 25 Fällen wurden sie gezüchtet), doch ist ihre ätiologische Bedeutung zweifelhaft. Auch bei Masern können Streptokokken in den Luftwegen gefunden werden; so erwähnt Podack (216) ihr Vorkommen beim Masernkroup — mitunter mit Diphtheriebacillen associiert — und bei fibrinöser Otitis media. Endlich

werden sie auch bei Pocken nicht vermisst. So fand Le Dantec (55a) häufiger bei tödtlich endenden Fällen Streptokokken in den inneren Organen. Landmann (150) fand im Inhalt der Impfpusteln mitunter Streptokokken, Koch bei hämorrhagischen Blattern im Pustelinhalt beständig Streptokokken, die für gewöhnlich im Inhalt der Pockenpusteln vermisst werden. — Während schon das doch nur seltene Vorkommen der Streptokokken bei diesen Erkrankungen beweist, dass ihr Auftreten etwas Accidentelles ist und auf Mischinfektion zurückgeführt werden muss, liegt die Sache beim Scharlach entschieden komplizierter. Zwar haben wir bereits oben angeführt, dass die bei Scharlach gefundenen Streptokokken nicht als besondere Species anzusehen sind, man also nicht von einem Streptokokkus des Scharlachs sprechen darf, wie das manche Autoren zu thun pflegen (d'Espine, de Marignac [67, 68] und E. Klein [131 bis 133]). Aber andererseits kann man doch der Frage sich nicht entziehen, ob denn in der That die bei Scharlach vorkommenden Streptokokken nur eine sekundäre Bedeutung besitzen. Für die ätiologische Bedeutung der Streptokokken beim Scharlach sind freilich bis jetzt nur wenig Autoren eingetreten. E. Klein glaubte einen Zusammenhang zwischen einer bei Kühen epizootisch auftretenden Krankheit und dem Scharlach nachweisen zu können, umsomehr, als er bei beiden Erkrankungen die gleichen Streptokokken fand. Russell und Chaeneere (217) schlossen sich dieser Ansicht auf Grund eigener Untersuchungen an. Viele andere Autoren — besonders Thin[1]) und Crookshank[2]) — widersprachen ihr dagegen. Ferner hat Bergé (23), allerdings nur in einer vorläufigen Mitteilung, die Ansicht ausgesprochen, dass Scharlach eine lokale durch Streptokokken bedingte Infektion sei, wobei die Streptokokken ein „erythrogenes Toxin“ produzierten. Am entschiedensten ist für die ätiologische Bedeutung der Streptokokken beim Scharlach d'Espine und de Marignac eingetreten. Sie fanden zunächst in einem Falle von Scharlach im Blute Streptokokken, die sie wegen ihres Wachstums auf Serum und Milch als besondere Art ansahen und deswegen als „Scharlachkokkus“ bezeichneten, ohne jedoch damit schon die Frage nach der ätiologischen Bedeutung entscheiden zu wollen. d'Espine hat dann weiter auch in anderen Fällen, und zwar in möglichst unkomplizierten, Streptokokken im Blute gefunden und ist daher immer mehr zu der Überzeugung gekommen, dass Streptokokken als Erreger des Scharlachs anzusehen sind. Auch Brunner (38), der in einem Fall von Wundscharlach Streptokokken aus der Wunde züchtete, ist nicht abgeneigt, den Streptokokken eine ätiologische Bedeutung zuzuschreiben, allerdings mit der Einschränkung, dass vielleicht der klinische Begriff Scharlach keine ätiologische Einheit repräsentiere. — Die meisten Autoren und in erster Linie die Vertreter der strengen Specifizitätslehre, wie Baumgarten (Jahres-

[1]) Contagium of scarlat fever. The british med. Journal. Aug. 1887.
[2]) Semaine méd. 1887.

bericht 1887), Voges (Ctbl. f. Bakteriol. Bd. 18 S. 207) u. a. weisen dagegen den Gedanken einer ätiologischen Bedeutung der Streptokokken weit von sich. Mit Marie Raskin (222), die in zahlreichen Fällen von Scharlach Streptokokken im Blut fand, betrachten sie die Streptokokkeninfektion als eine sekundäre, wozu auch Kurth neigt, der seinen Streptococcus conglomeratus auch im Blute und den inneren Organen Scharlachkranker fand. — Die meisten Autoren schlossen sich daher der Ansicht R. Kochs (Rede auf dem internationalen med. Kongress in Berlin 1890) an, dass Scharlach gar nicht durch pflanzliche, sondern durch tierische Parasiten verursacht sei und Döhle glaubte sogar, den Nachweis der Scharlachprotozoën glücklich geführt zu haben. Wenn man sich die Frage vorlegt, welche Gründe eigentlich gegen die ätiologische Bedeutung der Streptokokken beim Scharlach sprechen, so muss man zunächst untersuchen, ob die klinischen und anatomischen Krankheitserscheinungen durch eine Streptokokkeninfektion erklärt werden könnten. Mir scheint es zweifellos, dass man diese Frage bejahen muss. Zunächst zeigen alle Untersuchungen, dass bei der Scharlachangina Streptokokken die wichtigste Rolle spielen. (Sörensen, Tangl [248], Bergé [23], Kolomann-Szegö [138] u. a.) Nur die Untersuchungen von Rankes (221) weichen davon ab. Auch er fand zwar unter 257 Fällen von Scharlach meistenteils Streptokokken in den Mandelbelägen, aber doch nur in 38,8 % der Fälle in Reinkultur; auffallend häufig — nämlich in 53,7 % — wurden daneben Diphteriebacillen nachgewiesen. Diese abweichenden Resultate haben aber für die vorliegende Frage keine wesentliche Bedeutung, da sie teils auf besondere lokale Verhältnisse, teils auch auf die Untersuchungsmethodik zurückzuführen sind. Aber auch die anderen Symptome könnten leicht auf die Wirkung der Streptokokkentoxine zurückgeführt werden, zumal das Exanthem, da ja bekanntermassen Streptokokken besonders leicht auf die Blutgefässe wirken und Hyperämie, Exudation und Hämorrhagie hervorrufen. Wenn namentlich bei Erwachsenen das Exanthem nicht selten fehlt, so will Brunner diesen Umstand dadurch erklären, dass bei ihnen die Filtration der Toxine infolge der grösseren Engigkeit der Lymphgefässe erschwert wäre (?). Nicht zu verkennen ist ferner die Ähnlichkeit des Scharlachs mit manchen Wund- und Puerperalaffektionen, auffallend auch die Thatsache, dass die an Scharlach anschliessenden Krankheiten (Pleuritis, Pneumonie, Tracheitis etc.) fast stets durch Streptokokken verursacht werden. Auch die Allgemeinerscheinungen weichen nicht wesentlich von denen bei sicheren Streptokokkeninfektionen ab und Pospischill (215) erklärt es direkt für immer wahrscheinlicher, „dass auch die schweren, allgemeinen Infektions- resp. Intoxikationserscheinungen auf einer Infektion mit Streptokokken beruhen". — Ein besonderes Gewicht ist auch nach meiner Meinung der Thatsache beizumessen, dass auch Scharlach sine exanthemate, ja die einfache Scharlachangina Immunität hinterlässt, d. h. eine Erkrankung, bei der die Streptokokken zweifellos die grösste Rolle

spielen und für die Beteiligung anderer Mikroorganismen am Krankheitsprozess irgendwelche Anzeichen nicht vorliegen. Die Erfahrungen über die Wirkung des Antistreptokokkenserums von Marmorek scheinen mir dagegen für die vorliegende Frage nicht verwertbar. Marmorek (170) selbst neigte ja dazu, die Streptokokken als Erreger des Scharlachs anzusehen und empfiehlt deswegen die Anwendung seines Serums gegen diese Krankheit. Baginski (14) u. a. wollen auch eine gewisse günstige Beeinflussung des Scharlachs beobachtet haben, während Méry (175) und Marmorek (172) jetzt doch annehmen, der Scharlachstreptokokkus sei ein besonderer Organismus, weil das Marmoreksche Serum gegen ihn machtlos ist. Nur zwei Punkte aus der Pathologie der Erkrankung sind mit der Annahme der Streptokokken als Erreger schwerer in Einklang zu bringen, das ist 1. die lange Dauer der nach Überstehen der Krankheit zurückbleibenden Immunität; 2. die ungemeine Flüchtigkeit des Kontagiums. Die Frage betreffs der Immunität würde aber keine unüberwindlichen Schwierigkeiten bereiten — es ist ja denkbar, dass unter bestimmten Umständen sich auch gegen eine Streptokokkeninfektion eine sehr dauerhafte Immunität ausbildet. Der zweite Punkt ist allerdings nicht leicht zu erledigen. Immerhin sei darauf hingewiesen, dass auch das Kontagium der Wundrose, das doch sicher durch Streptokokken gebildet ist, sehr flüchtig ist. Ferner ist es durchaus nicht unmöglich, dass die Ansteckung nicht durch die lebenden Streptokokken, sondern durch flüchtige Gifte erfolgt in der Weise, dass durch die Aufnahme dieser Gifte die stets in der Mundhöhle vorhandenen Streptokokken in den Stand gesetzt werden, die Scharlacherkrankung zu erzeugen. Auf diese Weise würde auch die Thatsache verständlich, dass bei Scharlacherkrankungen in einer Familie nicht selten die Erwachsenen an Angina erkranken. Die übertragene Toxinmenge genügt eben bei Erwachsenen nicht, um den Streptokokken die volle Virulenzstärke zu verleihen. Immerhin ist dies eine Hypothese, welche von den Bakteriologen strengster Observanz als kaum diskutierbar angesehen werden wird. Auch muss man bei dem heutigen Stande unseres Wissens die Ansicht, dass Scharlach durch uns noch unbekannte Mikroben verursacht wird, für gleich berechtigt erklären. Dann ist aber die logische Folge, dass man auch die Scharlachangina nicht auf die Streptokokken zurückführt; denn sie ist ein wesentliches — nicht sekundäres — Symptom der Krankheit, wichtiger noch als das Exanthem. Wer also die Scharlachangina als eine Streptokokkeninfektion ansieht, der ist auch gezwungen, die ganze Krankheit als eine Streptokokkenkrankheit zu betrachten. — Bezüglich des Infektionsmodus ist es wohl am wahrscheinlichsten, dass die Tonsillen die Eingangspforte bilden, doch erscheint es nicht ausgeschlossen, dass ausnahmsweise auch von einer Hautwunde aus das Virus eindringt (vgl. z. B. Ingerslev [128]).

b) Die Streptokokken bei Septikämie und Pyämie. Man hat versucht die alten Begriffe, der Septikämie, Pyämie und Septicopyämie

auch in ätiologischer Beziehung genauer festzulegen, ohne dabei jedoch stets die verschiedenen Begriffe scharf auseinander zu halten. Neelsen (190) versteht unter Septikämien „allgemeine Mykosen des Blutes", also solche Erkrankungen, bei welchen die Spaltpilze von dem Gewebe des Infektionsortes ins cirkulierende Blut eindringen und sich dort vermehren (Lehrbuch der allgemeinen Pathologie, 3. Aufl. S. 512[1]). Als Pyämie bezeichnet er dagegen das durch Blut- oder Lymphstrom vermittelte Auftreten metastatischer Eiterungen und als Septicopyämie diejenigen Zustände, bei denen sich septikämische Blutinfektion mit metastatischer Eiterung kombiniert. Birch-Hirschfeld (Lehrbuch 5. Aufl. Bd. I, 2. Hälfte S. 509) trennt noch in Übereinstimmung mit Koch, Maas u. a. die putride Intoxikation (Saprämie) von der Septikämie, indem er unter Saprämie eine Allgemeinerkrankung versteht, die durch Resorption von Fäulnisgiften aus einem Fäulnisherde des lebenden Körpers hervorgerufen wird. — Wenn wir uns dieser Einteilung anschliessen, so können wir gleich vorausschicken, dass sich Streptokokken nicht bei Saprämie, wohl aber bei Septikämie, Pyämie und Septicopyämie vorfinden. Im allgemeinen kann auch der Satz gelten, dass die Streptokokken bei der eigentlichen Pyämie seltener gefunden werden wie Staphylokokken, umgekehrt aber bei Septikämie und Septicopyämie die vorherrschenden Organismen sind. Zu weit gegangen wäre es aber, die Staphylokokken als Pyämie- und die Streptokokken als Septikämieerreger hinzustellen. Nicht richtig erscheint auch der Standpunkt Marmoreks, der sowohl bei Septikämie wie bei Pyämie den Streptokokken die hervorragendste Rolle zuspricht und den Staphylokokken nur ausnahmsweise eine Bedeutung zuerkennt. Auch Gärtners (90) Angabe, dass die septischen Erkrankungen des Uterus gleichmässig durch Staphylo- und Streptokokken zusammen erzeugt würden, ist nicht haltbar; erscheint auch durch seine eigenen, nur mikroskopischen Untersuchungen nicht bewiesen. — Betreffs des Vorkommens der Streptokokken geben allerdings die meisten Untersucher eine Bestätigung der Angabe, dass sie am häufigsten vorkommen. Im einzelnen sind freilich die Angaben different genug, was auch auf einer Verschiedenheit der Diagnose beruhen mag. Canon (42) fand z. B. im cirkulierenden Blute bei Pyämie und Septikämie achtmal Streptokokken, nur fünfmal Staphylokokken, Petruschky (209) fand dagegen unter 33 Fällen, von denen überhaupt nur die Hälfte Bakterien im Blute ergab, 13 mal Strepto- und einmal Staphylokokken. Sittmann (239) hatte aber wieder bei seinen Blutuntersuchungen bei Septicopyämie Resultate mehr zu gunsten der Staphylokokken. 13 mal wurden letztere, Streptokokken nur zehnmal (darunter sechsmal Pneumoniekokken) gefunden. — Zahlreiche Einzelarbeiten und Leichenbefunde bestätigen von neuem das häufige Vorkommen der

---

[1]) Freilich nimmt er es mit dieser Definition nicht so ganz genau, indem er einige Seiten später (S. 530) auch solche Erkrankungen als Septikämie bezeichnet, bei denen die Spaltpilze ohne Bildung metastatischer Herde direkt durch Giftwirkung den Organismus zerstören.

Streptokokken. Parascandolo (205) fand in acht Fällen von Pyämie Streptokokken, Cipollone (49) sechsmal bei Septikämie, Hahn (102) ebenfalls bei Pyämie und Septikämie. Einzelne Fälle von besonderem Interesse berichten Pfister (211), Post (216) und Finkelstein (71). Neumann (194) suchte experimentell klarzulegen, unter welchen besonderen Bedingungen die Streptokokken nach anfangs nur lokaler Wucherung oft plötzlich septische Prozesse hervorrufen. Er sieht als Hauptgrund an die Anhäufung bakterieller Produkte im Körper, wie er sie experimentell durch Exstirpation beider Nieren oder tiefe Unterbindung des Darmes erzeugte, wobei denn auch im Kaninchenkörper ein sonst nur lokal vegetierender Streptokokkus Septikämie erzeugte. Wenn durch diese Experimente auch die Bedingungen keineswegs erschöpft sind, so ist doch der gebrachte Nachweis interessant, zumal er auch mit klinischen Erfahrungen gut übereinstimmt. Vielleicht ist auch der Fall von Post — Septikämie nach Zahnextraktion — in ähnlicher Weise aufzufassen, indem die übrigen Mikroorganismen der Mundhöhle von der Wundfläche resorbiert wurden und nun Disposition zum Ausbruch der Krankheit erzeugten.

3. Die Streptokokken bei Mischinfektionen.

Welche grosse Rolle die Streptokokken bei allen Arten von Mischinfektion spielen, geht schon daraus hervor, dass sie nur ausnahmsweise dabei vermisst werden. Marmorek glaubt sogar, dass auch bei Mischinfektion die Streptokokken bald überwiegen und für den Verlauf der Krankheit bestimmend werden. Im einzelnen verweise ich auf den Bericht Gruber-Bernheims und Dürks. (Diese Ergebnisse, 2. Jahrgang, Artikel Mischinfektion und Tuberkulose). Ich erwähne hier nur noch eine dort nicht citierte Arbeit von Pésina und Honl (208), in der neben allgemeinen Ausführungen über Mischinfektion ein eigentümlicher Fall von gemischt tuberkulös eitriger Meningitis mitgeteilt wird, in dem sich neben Tuberkelbacillen reichlich der Streptococcus lanceolatus fand; dabei war es interessant, dass an der Konvexität die Streptokokken, an der Basis die Tuberkelbacillen überwogen. Auch Pésina und Honl sind der Meinung, dass unter allen Spaltpilzen die Streptokokken die grösste Rolle bei der Mischinfektion spielen. Eine sehr ausführliche Studie über die Bedeutung der Streptokokken bei der Diphtherie hat v. Dungern (61) geliefert. Er glaubt, dass es wesentlich von der Virulenz der associerenden Streptokokken abhängt, ob die Diphtherie durch sie gar nicht, geringfügig oder stark beeinflusst wird. Er selbst züchtete bei Diphtheriefällen Streptokokken von sehr verschiedener Virulenz, wobei er die Bemerkung machte, dass die Virulenz in einem geraden Verhältnis zur Wachstumsfähigkeit der Streptokokken auf Blutserum steht. Dass etwa durch Streptokokkengift die Diphtheriebacillen infektionstüchtiger würden, glaubt v. Dungern auf Grund seiner Versuche, bei denen sich eher das Gegenteil herausstellte, ablehnen zu müssen. Dagegen stellte es sich heraus, dass

geringe Massen von Diphtheriebacillen genügten, um die Virulenz der Streptokokken zu erhöhen, vorausgesetzt, dass sie überhaupt einige Virulenz besassen. Deswegen sieht v. Dungern in dem Virulenzgrad der Streptokokken das Hauptmoment. Es würde zu weit führen, eine eingehende Kritik der Anschauung v. Dungerns zu geben. Unsere obigen Auseinandersetzungen über die Virulenz der Streptokokken, sowie über Infektionsbedingungen überhaupt, zeigen bereits die Einseitigkeit der referierten Ansichten.

4. Die Streptokokken bei Tierkrankheiten.

Auch bei den Krankheiten der Haustiere spielen die Streptokokken eine nicht unbedeutende Rolle und zwar sowohl bei Wundinfektionen wie bei Erkrankungen innerer Organe, besonders des Respirationstraktus. Betreffs letzterer, der Brustseuche und der Druse verweise ich auf die ausführlichen Berichte Foths im ersten Jahrgang dieses Werkes (Abteil. I, S. 156) und Jensens im zweiten Jahrgang (S. 75). Hier will ich nur kurz zur Ergänzung einige Befunde erwähnen, die in das Gebiet der Wundinfektionskrankheiten gehören. Ausser Einzelbeobachtungen über durch Streptokokken verursachte erysipelatöse und phlegmonöse Erkrankungen bei Pferden, Schweinen und Kühen, wie sie Moore (184) und Lucet (164) mitteilen, sei hier vor allem der grösseren Arbeit Lignières (159) über die Sommerwunden der Pferde gedacht. Die Krankheit tritt vor allem während der grössten Sommerhitze auf und besteht in dem Auftreten multipler, an mehreren von einander entfernten Orten gleichzeitig auftretender, gangräneszierender Hautgeschwüre. Im Anfang bilden sich kleine harte Knoten im subcutanen Bindegewebe, die allmählich nach der Haut zu durchbrechen und zur Geschwürsbildung führen; in den noch nicht durchgebrochenen Knoten fanden sich Streptokokken in Reinkultur, während in den Geschwüren noch daneben Bacterium coli vorhanden war. Lucet hat eingehende Untersuchungen über die Eitererreger bei Pferden gemacht und in 93 Fällen achtmal Streptokokken gefunden. — Casper (44) beobachtete unter dem Pferdebestande der bakteriologischen Abteilung der Höchster Farbwerke ein hartnäckiges eitriges Ekzem des Schweifes, das durch Streptokokken erzeugt war. Es gelang ihm auch, durch Reinkulturen die Krankheit zu reproduzieren.

Eingehende Untersuchungen liegen vor über die als „gelber Galt“ bezeichneten Euterentzündungen bei Kühen und Ziegen. Es handelt sich dabei um eine meist seuchenhaft auftretende chronische, unheilbare und zur Verödung der Drüse führende katarrhalische Entzündung, die in der Schweiz als „gelber Galt“ bezeichnet wird. Guillebeau (100) und Hess (112) fanden dabei in der Milch Streptokokken, die sich nicht im wesentlichen von dem Streptococcus pyogenes unterschieden, aber sehr lange Ketten bildeten. Die Milchsäureproduktion ist bei ihnen sehr ausgeprägt; Adametz (2)

beobachtete in einem Falle lebhafte Gärung in milchzuckerhaltiger Gelatine, geringe in zuckerfreier; diese Gärfähigkeit war schon in zweiter und dritter Generation geschwächt und ging allmählich ganz verloren, so dass besondere Unterschiede gegen gewöhnliche Streptokokken nicht mehr vorhanden waren. Adametz wies auch nach, dass die Galtkokken mit den Streptokokken der Mammite contagieuse (Macé) identisch sind. Zschokke (282) untersuchte vor allem, ob zwischen dem Erreger der seuchenhaften Euterentzündung — dem Streptococcus agalactiae contagiosae — und dem der sporadischen — dem Streptococcus mastitidis sporadicae — wesentliche Unterschiede bestehen. Die Frage wurde verneint und aus anatomischen, klinischen und bakteriologischen Gründen die Ansicht ausgesprochen, dass der seuchenartige und sporadische Galt ein und dieselbe Krankheit darstellen. Nur das eine meinte Zschokke zugeben zu können, dass die zur Verödung der Mamma führenden seuchenhaften und sporadischen Formen durch vielgliedrige lange Ketten, die eher zur Heilung führenden dagegen durch kurzgliedrige Kettenkokken hervorgebracht werden. (Die Sache kann auch umgekehrt liegen, dass in solchen Fällen, in denen aus irgendwelchen Gründen die Krankheit milder verläuft, die Streptokokken derartig modifiziert werden, dass sie nur noch kurze Ketten bilden.) — Eingehende Untersuchungen über die bei der sporadischen Form vorkommenden Galtkokken und ihre chemischen Produkte hat v. Nencki (191) vorgenommen, worauf hier kurz hingewiesen werden soll.

Endlich sind auch bei Cerebrospinalmeningitis der Pferde Streptokokken gefunden worden, die wohl identisch mit dem Diplokokkus Jaeger sind. (Johne.) Es handelt sich um eine Krankheit, die in letzter Zeit besonders in Sachsen epidemisch auftrat, und auch als Bornasche Krankheit bezeichnet wird. Nach Johne handelt es sich anatomisch mehr um Stauungshyperämie und Transudation; bei Ziegen bildet sich dagegen bei intraduraler Impfung eine eitrig-fibrinöse Entzündung aus. Auch Haase (101) macht ähnliche Angaben.

5. Immunität und Immunisierung gegen Streptokokken.

Obgleich über natürliche erworbene Immunität gegen Streptokokkenkrankheiten, wenn wir von der ja noch zweifelhaften Bedeutung der Streptokokken beim Scharlach absehen, wenig bekannt ist — im Gegenteil besteht bei manchen Individuen geradezu eine Neigung zu wiederholten erysipelatösen, eitrigen und pneumonischen Erkrankungen, höchstens bei der Druse scheint nach den Versuchen von Sand und Jensen[1]), sowie den Erfahrungen Friedbergers und Fröhners[2]) eine begrenzte Immuni-

1) Die Ätiologie der Druse. Deutsche Zeitschr. f. Tierheilk. etc. Bd. XIII.
2) Lehrbuch der speziellen Pathologie u. Therapie d. Haussäugetiere. 1886.

tät vorzukommen — so hat man doch gemäss der augenblicklich in der Bakteriologie herrschenden Richtung auch zahlreiche Immunisierungsversuche mit Streptokokken angestellt. Die Versuche hatten insofern noch besonderes Interesse, als es möglich schien auf Grund des Ausfalles der Immunisierungsversuche sichere Unterscheidungsmerkmale zwischen den einzelnen Streptokokkenarten zu finden. — Eine grosse Zahl diesbezüglicher Versuche finden wir schon bei Pasquale (206) erwähnt, dem es nicht mit Sicherheit gelang durch Verimpfung abgeschwächter Streptokokkenkulturen bei Kaninchen Immunität hervorzubringen. Bezüglich der natürlichen Immunität konstatiert dieser Autor, dass ein gesetzmässiger Zusammenhang zwischen Unempfänglichkeit und baktericider Kraft des Blutserums nicht besteht. Zu einem direkt entgegengesetzten Resultat waren dagegen Kruse und Pansini (143) bei ihren Studien über den Streptococcus lanceolatus gekommen. Zunächst gelang ihnen die Immunisierung von Kaninchen und zwar auf verschiedene Weise 1. durch Injektion abgeschwächter Kokken, 2. durch wiederholte Injektion grösserer Mengen filtrierter oder gekochter Kulturen; 3. durch Einspritzung einer Flüssigkeit, die aus dem Blut eines an Pneumokokkeninfektion gestorbenen Tieres gewonnen war. (Das Blut wird unmittelbar in Alkohol übertragen, das Coagulum nach einigen Tagen abfiltriert, bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet, verkleinert, mit der doppelten Menge Wasser und Glycerin übergossen und dies Gemenge nach einigen Tagen filtriert.) Mit dem Blutserum natürlich immuner Tiere wurden dagegen keine sicheren Resultate erhalten. Bezüglich der Ursachen der Immunität glauben die Verfasser, dass die baktericiden Kräfte des Blutserums dafür verantwortlich zu machen sind, denn sie fanden in ihren Versuchen, dass ein völliger Parallelismus zwischen dem Verhalten der Tiere gegenüber der Infektion und der baktericiden Kraft des Serums bestand. „Diejenigen Tiere, die an Septikämie sterben, lassen in ihrem Serum die Diplokokken zu üppigster normaler Entfaltung kommen, bei denjenigen, die von der Krankheit geheilt werden, findet sich im Serum eine beschränkte und unregelmässige Entwickelung und das Serum der Tiere, die gar keinen Effekt der Injektion verspüren, tötet die Mikroorganismen ohne weiteres ab.“[1]) Zahl-

---

[1]) Ich kann nicht finden, dass dieser Satz durch die Tabellen von Kruse und Pansini voll bewiesen ist; am besten stimmt er noch für Kaninchen, aber auch hier finden sich völlig immune (Kaninchen 22, 25, 26, 27), in deren Serum eine Vermehrung der Streptokokken stattfand; noch weniger gilt er für Hunde, wo bei nicht wenigen Tieren ein recht erhebliches Wachstum der Streptokokken im Blute stattfand, obgleich sich alle Tiere als durchaus resistent erwiesen. Auch bei Meerschweinchen stimmt die baktericide Fähigkeit des extravasikulären Blutes durchaus nicht völlig überein mit dem, was der Versuch am lebenden Tiere zeigt. Die Versuche Kruses und Pansinis, diese Widersprüche zu beseitigen, können mich wenigstens nicht befriedigen. — Isaëff hat ja auch nachgewiesen, dass das Serum gegen Pneumoniekokken vaccinierter Tiere weder baktericide noch antitoxische Eigenschaften besitzt.

reichen anderen Autoren ist es in gleicher oder ähnlicher Weise gelungen, Tiere gegen die Pneumokokkeninfektion zu schützen. Foá (78) hatte schon vor Kruse und Pansini Immunisierungsversuche gemacht und gefunden, dass man bei Behandlung des Muskelextrakts eines an Pneumokokkeninfektion gestorbenen Kaninchens mit schwefelsaurem Ammonium eine Substanz erhält, die Kaninchen Immunität gegen die Pneumoniekokken verleiht. In weiterer Ausarbeitung berichteten Foá und Carbone (82), dass eine immunisierende Substanz auch aus Bouillonkulturen durch Fällung mit schwefelsaurem Ammonium erhalten werden kann; ferner soll das Blutserum immunisierter Kaninchen immunisierende Eigenschaften besitzen. G. und F. Klemperer (134) geben ebenfalls verschiedene Methoden der Immunisierung an (pneumonischer Speichel nach der Krise; bakterienfreier metapneumonischer Empyemeiter, erwärmtes rostbraunes Pneumoniesputum etc.). Bonome (29, 30) konnte auch durch Injektion von sterilisierten Kulturfiltraten der Kaninchenseptikämiebakterien Immunität erzeugen, Vassale und Montanaro (258) durch einen aus pneumonischer menschlicher Lunge gewonnenen Glycerinextrakt. (Bei einigen Autoren liegen nur wenige Versuche vor.) Silvestrini und Baduel (236, 237) benutzte das Glycerinextrakt aus den Eingeweiden eines an Pneumokokkensepsis gestorbenen Kaninchen, Bunzel-Federn (41) das auf 56—58° erwärmte Blutserum von an Pneumokokkeninfektion erkrankten Kaninchen. — Alle diese Methoden sind aber keineswegs völlig zuverlässig und die durch sie erzielten Resultate ausserordentlich inkonstant, wie besonders Emmerich (64) gezeigt hat, der nur das Blut „komplett immunisierter Tiere“ als brauchbar für Schutzimpfungs- und Heilzwecke erklärt, d. h. solcher Tiere, die nach vorausgegangener Immunisierung die intravenöse Injektion kolossaler Streptokokkenmengen (25—30 ccm) vertragen, ohne länger als höchstens 48 Stunden lange Temperaturerhöhung zu zeigen. Die Heilungsversuche von Klemperer und Emmerich können hier nur erwähnt werden, da sie in das Gebiet der Therapie hineingehören. — Die Angaben Foàs über die Möglichkeit den Pneumoniekokkus vom Meningokokkus durch den verschiedenen Ausfall der Immunisierungsversuche zu unterscheiden wurde bereits oben erwähnt.

Auch gegen die gewöhnlichen Streptokokken ist eine Immunität auf verschiedene Weise leicht zu erzeugen. Kurth berichtete bereits, dass es ihm gelungen wäre mit Kulturen eines abgeschwächten Streptokokkus Immunität gegen hochvirulente hervorzubringen; ähnliche Angaben findet man bei Behring und Petruschky, ferner bei de Giaxa und Pane (95), die neuerdings ausgedehnte Immunisierungsversuche anstellten. — In neuester Zeit hat dann Marmorek versucht, durch das Serum immunisierter Tiere Immunität und Heilung gegen Streptokokkeninfektion zu erreichen. Zu diesem Zwecke wurde zunächst durch Züchtung auf Serumbouillon (1 Teil Peritoneal- oder Pleuraexsudat und zwei Teile Bouillon) die Virulenz der Streptokokken erheblich verstärkt und dann Tiere (Esel, Pferde, Schafe)

mit ganz geringen Mengen wiederholt geimpft, so dass jedesmal eine energische Reaktion seitens des Tieres eintrat. Es dauert sehr lange, bis man ein genügend starkes Serum von derartig immunisierten Tieren erhält (bei Eseln etwa $^{1}/_{2}$, bei Pferden ca. 1 Jahr). Das so gewonnene Serum soll dann sowohl immunisierende, wie heilende Eigenschaften besitzen. — Nachdem eine Nachprüfung der Angaben Marmoreks durch Petruschky und Aronson (6), ferner durch Bornemann (34) die Unrichtigkeit der Marmorekschen Angaben ergeben hat (und Petruschky auch das angeblich wirksamere Serum Aronsons ebenso unwirksam gefunden) ist es wohl unnötig, auf die günstigen und ungünstigen Berichte über die therapeutischen Erfolge des Marmorekschen Serums einzugehen, zumal auch die neuesten günstigen Berichte von Ballance und Abbot (5) und Boucheron (35) wenig beweisend sind.

Wir können das Ergebnis dieser Versuche wohl dahin zusammenfassen, dass 1. eine Immunität gegen Streptokokkeninfektion durch verschiedene Methoden leicht erzielt werden kann, dass diese verschiedenen Methoden aber von sehr verschiedenem Werte sind; 2. dass auch die Versuche über Immunisierung gegen Streptokokken keine Anhaltspunkte für eine systematische Einteilung der Streptokokken ergeben haben; 3. dass das Blutserum der immunisierten Tiere weder antitoxische noch baktericide Eigenschaften besitzt.

B. DURCH BACILLEN UND MYKOBAKTERIEN VERURSACHTE KRANKHEITEN.

a) Ätiologie des Typhus II.

Von

W. P. Dunbar, Hamburg.

Litteratur.

1. Achard, Société méd. des Hôpitaux. 1896. 24 Juillet. Ref. Semaine méd. 1896. p. 295.
2. Achard et Bensaude, Académie des sciences. 1896. 28 Sept. Ref. Semaine méd. 1896. p. 393.
3. Dieselben, Société de biologie. 1896. 21 Nov. Ref. Semaine méd. 1896. p. 480.
4. Arloing, Lyon méd. 1897. Nr. 9.
5. Asimis, *Γαληνός*. 1895. Nr. 1. Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 17. S. 654.
6. Baart de la Faille, Bakteriurie bei Febris typhoidea. Inaug.-Diss. Utrecht 1895.
7. Babes, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 9. S. 323.
8. Derselbe, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 20. S. 412.
9. Bäumler, Verein Freiburger Ärzte. 1896. 31. Januar. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1896. S. 555.
10. Beumer und Peiper, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28. H. 3 u. 4.
11. Billings und Peckham, Science. New Series. Vol. 1. p. 169.
12. Börger, Deutsche med. Wochenschr. 1896. S. 132.
13. Bordas, Société de biologie. 1897. 9 Janv. Ref. Semaine méd. 1897. p. 14.
14. Bordet, Annales de l'inst. Pasteur. 1895. p. 462.
15. Breuer, Berl. klin. Wochenschr. 1896. S. 1037.
16. Brieger, Deutsche med. Wochenschr. 1895. S. 835.
17. British med. Journal 1897. N. 1882. p. 223.
18. Broadbent, British med. Journal 1895. 12. Jan.
19. Brouardel, La fièvre typhoïde. Paris. Baillière et fils. 1895.
20. Bulletin méd. 1896. Nr. 4.
21. Capaldi, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 23. S. 475.
22. Capaldi und Proskauer, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 23. S. 452.
23. Catrin, Société Médicale des Hôpitaux. Paris 1896. 9 et 16 Oct. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1896. S. 1149.
24. Chantemesse, Le Bulletin méd. 1896. Nr. 16.
25. Derselbe, Société de biologie. 1896. 22 Févr. Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1896. p. 243.

26. Chantemesse, Académie de Médecine. 1896. 2 Juine. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1896. S. 605.
27. Derselbe, Société Médicale des Hôpitaux. 1896. 31 Juillet. Ref. Semaine méd. 1896. p. 303.
28. Derselbe, Société de biologie. 1897. 30 Jan. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1897. S. 215.
29. Charrin et Roger, Compt. rend. de l'Acad. des sciences 1889. 9 Nov.
30. Chatin, Académie de Médecine. 1897. 16 Mars. Ref. Semaine méd. 1897. p. 91.
31. Comba, Riforma Medica. 1896. 14 e 15 Dic.
32. Cooper, British med. Journal 1897. Nr. 1887. p. 518.
33. Courmont, Société de biologie. 1896. 25 Juillet. Ref. Semaine méd. 1896. p. 296.
34. Derselbe, Société de biologie. 1897. 20 Févr. Ref. Semaine méd. 1897. p. 69.
35. Derselbe, La Presse Médicale. 1897. Nr. 9.
36. Craig, New-York med. Journal. 1897. 6. Febr.
37. Creagh, The Lancet. 1895. Nr. 3770. p. 1356.
38. Czaplewski, Verein f. wissensch. Heilkunde in Königsberg i. Pr. 1895. 16. Dez. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1896. S. 126 der Ver.-Beil.
39. Degener, Fortschr. d. öffentl. Gesundheitspflege. Bd. 3. S. 95.
40. Delépine, Pathological Society. Manchester. 10. Febr. 1897. Ref. Münch. med. Wochenschrift. 1897. S. 295.
41. C. Demel u. Orlandi, Gaz. Medica di Torino. 1893. Nr. 11.
42. Dieudonné, Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 11. S. 508.
43. Dieulafoy, Académie de Médecine. 1896. 7 Juillet. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1896. S. 762.
44. Derselbe, Académie de Médecine. 1896. 29 Sept. Ref. Semaine méd. 1896. p. 393.
45. Dmochowski u. Janowski, Zieglers Beiträge zur pathol. Anatomie u. zur allgem. Pathologie. Bd. 17. H. 2.
46. Dreschfeld, Manchester med. Society. 1895. Ref. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde. Bd. 19. S. 227.
47. Drouyéglasoff, Russische Dissertation. Siehe Berl. klin. Wochenschr. 1897. S. 239.
48. Dunbar, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 12. S. 485.
49. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1895. S. 137.
50. Dupré, Analyst, Jahrg. 20. S. 73. Ref. hygien. Rundschau. 1895. S. 1121.
51. Derselbe, Society of Public Analysts. Sitzung vom 6. März 1895. Ref. Chemiker-Ztg. 1895. Bd. I. S. 457.
52. Durham, Liverpool médical Institution. 1897. 9 Févr. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1897. S. 215.
53. Elsner, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 21. S. 25.
54. v. Esmarch, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 7. S. 1.
55. Ewald, Berl. klin. Wochenschr. 1896. S. 590.
56. Fedorolf, Wratsch 1895. S. 16. 1084.
57. Ferrand, Société Médicale des Hôpitaux. 1897. 22 Janv. Ref. Sem. méd. 1897. p. 30.
58. Ferrier, Arch. de méd. expér. Vol. VII. Nr. 1.
59. Finkelnburg, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 9. 301.
60. Flexner, The John Hopkins Hospital Reports. Vol. V. 1895.
61. v. Fodor, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. 1895. S. 225.
62. Foote, The medicinal News. 1895. March 23.
63. C. Fraenkel, Hygien. Rundschau. 1896. S. 1.
64. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1897. S. 33.
65. E. Fraenkel, Münch. med. Wochenschr. 1897. S. 107.
66. Frankland, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 19. S. 393.
67. Freemann, Med. Record 1896. März.
68. Fülles, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 10. S. 225.
69. Funck, La sérothérapie de la fièvre typhoide. Bruxelles (Lamertin) 1896.
70. Derselbe, Extrait du Journal publié par la société royale des sciences méd. et nat. de Bruxelles. 1894. N. 48.

71. de Giaxa, British med. Journ. Febr. 1895.
72. Gruber, Münch. med. Wochenschr. 1896. S. 206.
73. Derselbe, Wiener klin. Wochenschr. 1896. S. 183.
74. Gruber u. Durham, Münch. med. Wochenschr. 1896. S. 285.
75. Grünbaum, The Lancet. 1896. 19. Sept.
76. Derselbe, British med. Journal. 1897. Nr. 1886. S. 496.
77. Grüneberg, Beziehungen der Verunreinigung des Grundwassers zum Typhus abdominalis, erläutert am Beispiel der Typhus-Hausepidemie der kathol. Besserungsanstalt und des Hauses Polygon zu Strassburg-Neuhof im Herbst 1894. Strassburg 1896.
78. Haedke, Deutsche med. Wochenschr. 1897. S. 21.
79. Hahn, Arch. f. Hygiene. Bd. 25. S. 105.
80. Hankin, British med. Journal. 1895. 31. August.
81. Hayem, Société Médicale des Hôpitaux. 1896. 24 Juillet. Ref. Semaine méd. 1896. p. 296.
82. Heim, Centralbl. f. Bakt. und Parasitenk. Bd. 10. S. 260.
83. Heim, Lehrbuch der bakteriol. Unters. u. Diagn. Stuttgart 1894.
84. Heimann, Deutsche med. Wochenschr. 1897. S. 208.
85. Henssen, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 17. S. 401.
86. Hieroclès, Arch. f. Hygiene. Bd. 28. S. 163.
87. Jemma, Med. Gesellsch. zu Magdeburg. 1897. 4. Febr. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1897. S. 320.
88. Derselbe, Centralbl. f. inn. Med. 1897. Nr. 3.
89. Jez, Wiener med. Wochenschr. 1897. 16. Jan.
90. Johnston, British med. Journal. 1897. Nr. 1882. S. 231.
91. Issaëff und Ivanoff, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 17. S. 117.
92. Karlinski, Arch. f. Hygiene. Bd. 13. S. 303.
93. Kildiorschevsky, Prüfung von 1000 Temperaturkurven Typhuskranker. Russische Dissertation. Siehe Berl. klin. Wochenschr. 1897. S. 239.
94. Klein, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 13. S. 426.
95. Derselbe, Annual Report of the Local Gouvernement Board. 1894—95.
96. Klein, Hygienische Rundschau. 1896. S. 753.
97. Klemperer und Levy, Berl. klin. Wochenschr. 1885. S. 601.
98. Klie, Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenk. Bd. 20. S. 49.
99. Kolle, Deutsche med. Wochenschr. 1897. S. 132.
100. Kopp, Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenk. Bd. 17. S. 81.
101. Kotlar, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 17. S. 145.
102. Krehl, Archiv f. experimentelle Pathologie u. Pharmakologie. Bd. 35. H. 2 u. 3.
103. Kruse, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 17. S. 1.
104. Derselbe, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 19. S. 313.
105. The Lancet. 1897. Vol. I. p. 467.
106. Lazarus, Berl. klin. Wochenschr. 1895. S. 1068.
107. Lemoine, Société médicale des Hôpitaux. 1896. 31 Juillet. Ref. Semaine méd. 1896. S. 303.
108. Lichtheim, Verein f. wissensch. Heilkunde in Königsberg. 1896. 26. Okt. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1896. S. 223 der Vereins-Beil.
109. Löffler, Münch. med. Wochenschr. 1805. S. 572.
110. Loeffler und Abel, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 19. S. 51.
111. Lösener, Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 11. S. 207.
112. Derselbe, Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 12. S. 448.
113. Maassen, Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 12. S. 340.
114. Mackenzie, Canadian Practitioner. 1896. Decbr.
115. du Mesnil de Rochemont, Münch. med. Wochenschr. 1897. S. 105.
116. Menzer, Inaug.-Diss. Berlin 1892.
117. Metchnikoff, Annales de l'inst. Pasteur. 1891. p. 473.

118. Metchnikoff, Annales de l'inst. Pasteur. 1892. S. 289.
119. Derselbe, Annales de l'inst. Pasteur. 1895. S. 433.
120. Molkerei-Zeitung. Berlin 1896.
121. Moore, The Wilder Quarter-Century Book. Ithaca. N. Y. Comstock Publishing Co.
122. Mossé, Société de biologie. 1897. 27 Févr. Ref. Semaine méd. 1897. p. 75.
123. Müller, Arbeiten aus dem bakteriol. Institute der techn. Hochschule zu Karlsruhe. Herausg. von L. Klein u. W. Migula. Bd. 1. H. 1. S. 113.
124. Derselbe, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 20. S. 245.
125. Neisser, Wissensch. Verein d. Ärzte zu Stettin. 1896. 8. Dezemb. Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1897. S. 85.
126. Nikolski, Wojenno medizinski journal. 1895. 73. Hygiene 49.
127. Pansini, La Riforma medica 1893. Nr. 95—99.
128. Pasquale, Giornale del R. Esercito e della R. Marina. 1891.
129. Petri, Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 7. S. 1.
130. Derselbe, Ärztl. Sachverständigen-Ztg. 1896. Nr. 5.
131. R. Pfeiffer, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 20. S. 198.
132. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1894. S. 898.
133. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1896. S. 97.
134. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1896. S. 232.
135. R. Pfeiffer u. Issaëff, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 17. S. 355.
136. R. Pfeiffer u. Kolle, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 21. S. 203.
137. Dieselben, Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenk. Bd. 20. S. 129.
138. Dieselben, Deutsche med. Wochenschr. 1896. S. 735.
139. Pfuhl, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 14. S. 1.
140. Derselbe, Unterelsäss. Ärzte-Verein in Strassburg. 1895. 2. Febr. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1895. S. 136 der Vereins-Beil.
141. Derselbe, Beitrag zur Lehre von der Übertragung des Typhus durch Milch. Aus dem bakt. Labor. des Garn.-Laz. Strassburg. Festschrift. Berlin 1895.
142. Derselbe, Allgem. med. Centralztg. 1896. Nr. 1—5.
143. Derselbe, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 21. S. 52.
144. Pick, Wiener klin. Wochenschr. 1897. Nr. 4.
145. Piorkowski, Arch. f. Hygiene. Bd. 25. S. 145.
146. Derselbe, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 19. S. 686.
147. Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1896. S. 588.
148. Pollak, Centralbl. f. inn. Med. 1896. Nr. 31.
149. Pope, British med. Journal. 1897. Nr. 1883. S. 259.
150. Presser, Zeitschr. f. Heilkunde. 1895. Bd. 16 S. 113.
151. Ransom, Deutsche med. Wochenschr. 1895. S. 457.
152. Rawitsch-Stcherba, Wojenno-medic. Journal. 1892. Bd. 4.
153. Reincke, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspfl. 1896. Bd. 28. S. 409.
154. Remlinger u. Schneider, Société de biologie. Paris 1896. 18. Juli. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1896. S. 785.
155. Dieselben, Annales de l'inst. Pasteur. 1897. S. 55.
156. Rénon, Société de biologie. 1897. 30 Janv. Ref. Semaine méd. 1897. S. 38.
157. Ritter, Berl. klin. Wochenschr. 1896. 590.
158. Derselbe, Zeitschr. f. med. Beamte. 1897. S. 125.
159. Robertson, Liverpool medical Institution. 1897. 9. Febr. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1897. S. 215.
160. Robin, Académie de Médecine. 1896. 27 Oct. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1896. S. 1149.
161. Rosenthal, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1895.
162. Rowland, British med. Journal. 1895. Nr. 1799.
163. Rumpf, IV. Kongr. f. inn. Med. München. 2.—5. April. 1895.
164. Rumpf u. Wilckens, Die Behandlung des Typhus abdominalis mit abgetöteten Kulturen des Bacillus pyocyaneus. Hamburg. Voss. 1896.

165. Sabrazès et Hugon, Société Médicale des Hôpitaux. 1897. 8 Janv. Ref. Semaine méd. 1897. p. 13.
166. Sanarelli, Annales de l'inst. Pasteur. 1894. p. 193.
167. Derselbe, Annales de l'inst. Pasteur. 1895. p. 129.
168. Sanitäts-Departement des österr. Ministeriums. Österr. Sanitätswesen. 1895. Nr. 10.
169. Sedgwick, The Lancet. 1896. p. 306.
170. Schaefer, Berl. klin. Wochenschr. 1894. S. 287.
171. Scheffer, Berl. klin. Wochenschr. 1897. S. 223.
172. Schiller, Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 5. S. 312.
173. Senator, Berl. klin. Wochenschr. 1896. S. 590.
174. Singer, Wiener klin. Wochenschr. 1896. Nr. 15 u. 16.
175. Smith, Report on the Stamford. Conn. U. S. A. 1895. p. 19, with 1 map.
176. Derselbe, Royal med. and chirurgical Society. 1897. Febr. 9. Ref. Münch. med. Wochenschrift. 1897. S. 295.
177. Sobernheim, Hygien. Rundschau. 1896. S. 303.
178. Stern, Samml. klin. Vorträge. Neue Folge. Nr. 138.
179. Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1897. S. 225.
180. Ströll, Münch. med. Wochenschr. 1892. S. 473.
181. Sudakow, Wratsch 1893. Nr. 25.
182. Sudeck, Münch. med. Wochenschr. 1896. S. 498.
183. Thiemich, Deutsche med. Wochenschr. 1895. S. 550.
184. Thresh, The Lancet. 1897. Vol. I. p. 687.
185. Vanlair, Acad. de méd. de Belgique. 1896. 26 Déc. Ref. Sem. méd. 1897. p. 15.
186. Virchow, Berl. klin. Wochenschr. 1893. S. 153.
187. Vogl, Münch. med. Wochenschr. 1896. S. 45.
188. Wasbutzki, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 18. S. 526.
189. Wathelet, Annales de l'inst. Pasteur. 1895. p. 252.
190. Weyl, Berl. klin. Wochenschr. 1896. S. 26.
191. Widal, Société méd. des Hôpitaux. 1896. 26 Juine. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1896. S. 690.
192. Derselbe, Société méd. des Hôpitaux. 1896. 3 Juillet. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1896. S. 733.
193. Derselbe, Société méd. des Hôpitaux. 1896. 24 Juillet. Ref. Semaine méd. 1896. p. 295.
194. Derselbe, Société méd. des Hôpitaux. 1896. 9 et 16 Oct. Ref. Münch. med. Wochenschrift. 1896. S. 1149.
195. Derselbe, Société méd. des Hôpitaux. 1897. 22 Janv. Ref. Semaine méd. 1897. p. 30.
196. Widal et Sicard, Société méd. des Hôpitaux. 1896. 31 Juillet. Ref. Semaine méd. 1896. p. 303.
197. Dieselben, Société méd. des Hôpitaux. 1896. 11 Déc. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1896. S. 1311.
198. Dieselben, Société de biologie. 1897. 9 Janv. Ref. Semaine méd. 1897. p. 14.
199. Dieselben, Société de biologie. 1897. 30 Janv. Ref. Semaine méd. 1897. p. 38.
200. Dieselben, Société de biologie. 1897. 20 Févr. Ref. Semaine méd. 1897. p. 69.
201. Wiltschour, Ätiologie u. klin. Bakt. d. Typhus abdominalis. Dissertation. Petersb. 1887.
202. Wolff, Berl. klin. Wochenschr. 1896. S. 590.
203. Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1896. S. 867.
204. Wright, British med. Journal. 1897. Nr. 1881. p. 139.
205. Wright and Semple, The Lancet. 1895. Juillet 27.
206. Dieselben, British med. Journal. 1897. Nr. 1884. p. 352.
207. Dieselben, British med. Journal. 1897. Nr. 1885. p. 432.
208. Zinn, Münch. med. Wochenschr. 1895. S. 485, 515

1. Beobachtungen über die Verbreitungsweise des Typhus.

Erde, Staub, Kadaver und Jauche. Bekanntlich kehrt in den Erörterungen über den Ausgangspunkt von Typhusepidemien schon seit vielen Jahren immer die Auffassung wieder, dass Erdaufgrabungen in kausaler Beziehung zu den Typhuserkrankungen gestanden hätten. Solchen Erdarbeiten sowohl, wie auch der Verbreitung des Typhuskeimes durch die Luft ist in den letzten Jahren wieder seitens mehrerer Autoren Gewicht beigelegt worden, und zwar stellt man sich die letztere Verbreitungsweise jetzt fast allgemein so vor, dass eine direkte Verstäubung der Typhusbacillen stattfinde. An die gasförmigen Miasmen etc. dagegen glaubt jetzt fast niemand mehr. Man hat die modernere Betrachtungsweise, wie sie Pfuhl (139) für die Landsberger Epidemie eingehender dargelegt hat, im Auge. So hat kürzlich Vogl (187) unter Hinweis auf die früher besprochenen Beobachtungen von Uffelmann, Pfuhl und Almquist, durch welche eine genügende Widerstandsfähigkeit der Typhusbacillen gegen das Eintrocknen nachgewiesen wurde, für die Kasernenepidemie in Passau 1895 besonders betont, dass der freie Luftweg von der Bodenoberfläche des Kasernenhofes zu den befallenen Wohnungen offen gestanden, und dass ausserdem infolge Berstung oder Durchlässigkeit der Kanäle eine freie Verbindung des verunreinigten, infizierten Untergrundes mit dem Innern der Wohnräume mittels der Kanäle gegeben war, dass mithin, wie zum Experiment geschaffen, die Schmutzstoffe mittels des aufsteigenden Luftstromes noch lebensfähige, in Staubatome gehüllte Typhusbacillen in die Wohnungen zu schicken vermochten. Auch bei einer gleichzeitigen Klosterepidemie in Passau hatte man krankheitserzeugende Vorgänge im Untergrunde als unmittelbare Ursache proklamiert, da gleich nach Aufgrabung eines Kanales der Typhus ausgebrochen wäre, und sich nur in dem betreffenden Abortgebiete verbreitet hätte. Auch Brouardel (19) schreibt dem Luftstaube eine gewisse Bedeutung bei den Typhusepidemien zu. Bäumler (9) beschreibt eine Epidemie des klinischen Hospitals zu Freiburg, die nach seiner Darlegung offenbar in Zusammenhang stand mit Grabarbeiten unterhalb des Hauses gelegentlich der Herstellung einer neuen grösseren Küche. Das vorwiegende Befallenwerden von Dienstpersonal, welches mit Kranken nicht in Berührung kam, das Auftreten des Typhus auf den verschiedensten Abteilungen, wohin die Typhusbacillen nur durch bestimmte Utensilien (Essgeschirre) verbracht sein konnten und der Nachweis, dass das Wasser in diesem Falle keine Rolle gespielt haben konnte, war ausschlaggebend für die dargelegte Auffassung. Ritter (158) verfolgt seit mehreren Jahren in Bremerföhrde den Gang der Typhuserkrankungen in einem bestimmten Typhusviertel. In vier Fällen schlossen sich die Erkrankungen an Umbauten in den betreffenden Häusern an, sodass Ritter glaubt

behaupten zu können, dass solche Typhushäuser in dem Staube der Hauswinkel, in dem Bewurf der Wände, vielleicht auch in dem Holzwerk den Typhuskeim bewahren. Mit Recht weist er allerdings darauf hin, dass nur die Bewohner der betreffenden Häuser, nicht aber die Bauarbeiter bei diesen Gelegenheiten erkrankten. Seitens der erwähnten Autoren wurde gleichzeitig die Frage über Wasser- und Milchversorgung in Betracht gezogen, ohne dass Anhaltspunkte für deren ursächliche Bedeutung gefunden werden konnten. Ganz ähnlich ging es Wolff (203), der das wiederholte Befallenwerden eines bestimmten Abschnittes in einem Dorfe schliesslich auf einen Jauchekanal zurückführte, der gerade in diesem Teile seit Jahren nicht gereinigt wurde, während in den übrigen Teilen des betreffenden Dorfes eine Reinigung des Kanales stattfand. Dieser Autor erklärte, dass für ihn die Annahme, dass unter dem Einflusse der heissen Hochsommer-Temperatur das Bacterium coli in den fauligen organischen Substanzen virulent und zum Erreger des Typhus werde, etwas ungemein Bestechendes hätte. Für eine Anzahl der von ihm beobachtenden Fälle nimmt der Verfasser für die Verbreitung des Keimes den Luftweg und die Verstäubung in Anspruch.

Der bakteriologischen Forschung wird durch solche epidemiologischen Beobachtungen ein ebenso weites, wie schwieriges Thätigkeitsfeld eröffnet. Zunächst würde es sich um die Notwendigkeit handeln, gegebenen Falles die Anwesenheit des Typhuserregers in den verdächtigen Erd-, Staub- und Jaucheproben thatsächlich nachzuweisen. Versuche in dieser Richtung liegen bekanntlich schon zahlreich vor, doch sind die positiven Ergebnisse, wie an anderer Stelle dargelegt worden ist, wegen der bisherigen Unmöglichkeit einer Identifizierung mit grösster Skepsis aufzunehmen. Neuerdings haben nun Remlinger und Schneider (154, 155) unter Benutzung der noch zu beschreibenden Elsnerschen Methode umfassende Untersuchungen über das Vorkommen des Typhuserregers in der Umgebung des Menschen angestellt. Unter zehn untersuchten, aus einer typhusbefallenen Stadt stammenden Bodenproben fanden sich sechs, die ein positives Resultat ergaben. Auch im Fehlboden eines Hauses fanden sie den Typhuserreger. Diese Verfasser glauben die Identität der von ihnen gefundenen Bakterien mit dem Typhusbacillus auf Grund der positiven Ergebnisse ihrer Prüfung nach den neuesten noch zu erwähnenden Methoden sicher annehmen zu können. Auch Lösener (111) fand in einem mit Micrococcus tetragenus beschickten und in Sand vergrabenen Schweinekadaver Bacillen, die er bei Anwendung des ganzen bis dahin bekannten differentialdiagnostischen Apparates von Typhusbacillen nicht zu unterscheiden vermochte. Über das Vorkommen solcher Bakterien ohne nachweisbare Beziehungen zu Typhuserkrankungen hat Babes (7) berichtet, der sie aus den Organen einer Dysenterieleiche und unter Anderem aus den Organen einer Maus, sowie aus Wasser gezüchtet hat. Ebenso Fülles (68), der sie in der Ackererde bei Freiburg fand. Pansini (127) fand sie im

Leberabscess einer Dysenterieleiche, Lösener konnte auch in einer dicht unter der Oberfläche entnommenen Erdprobe eines brachliegenden Ackers Bacillen nachweisen, die nicht allein in morphologischer, kultureller, sowie chemisch-biologischer Beziehung alle Eigenschaften der Typhusbacillen aufwiesen, sondern auch die schon früher besprochene Pfeiffersche Immunreaktion auf Typhusbacillen gaben. Pfeiffer und Kolle (136) erklären nach dem Ergebnis ihrer an den Lösenerschen Kulturen vorgenommenen Prüfung, dass an der Typhusnatur dieser Bakterien wohl nicht mehr gezweifelt werden könne, obgleich sie an Orten gefunden worden seien, wo nach den bisherigen Vorstellungen an das Vorhandensein von Typhusbacillen kaum gedacht werden konnte und weisen auf die naheliegende Annahme einer unerwartet weiten Verbreitung des Typhuserregers in der Umgebung des Menschen hin. Lösener (112) dagegen glaubt, man hätte auch zur Zeit noch den Standpunkt aufrecht zu erhalten, dass es nicht möglich sei, bei ausserhalb des menschlichen Organismus gefundenen Bacillen die Diagnose auf Typhusbacillen sicher zu stellen. Er hatte unter anderem die Milz einer Typhusleiche in einen Schweinekadaver eingebracht, den er beerdigen liess. Bei der nach 96 Tagen erfolgten Ausgrabung fanden sich in der Milz noch Bacillen, die vollkommene Übereinstimmung mit den Typhusbacillen aufwiesen, nur war die Alkalibildung in Molke und das Wachstum in den Maassenschen eiweissfreien Lösungen mit Glycerinzusatz verschieden von dem der Typhusbacillen. Auch diese Kulturen, welche, wenn sie thatsächlich dem Typhusbacillus angehörten, auf eine ungewöhnlich lange Haltbarkeit desselben in beerdigten Kadavern hinweisen würden, spricht Lösener nicht mit Entschiedenheit als Typhusbacillen an. Petri (129) und von Esmarch (54) ist es bekanntlich niemals gelungen, Typhusbacillen aus damit infizierten begrabenen Kadavern oder faulendem Fleische zu isolieren. Karlinski (92) hatte allerdings geglaubt aus Milzen Typhöser, welche er, mit Sublimat behandelt und in Fliesspapier gewickelt, 96 cm tief in Sand begraben liess, noch nach drei Monaten Typhusbacillen sicher nachgewiesen zu haben, jedoch war bei diesen Versuchen die schädigende Einwirkung der Fäulnisbakterien auf den Typhusbacillus ausgeschlossen.

Da bei den oben besprochenen epidemiologischen Studien auch die Widerstandsfähigkeit der Typhusbacillen gegen Eintrocknen eine Rolle spielt, mag an dieser Stelle, in Ergänzung der früheren Mitteilungen (1. Jahrg. S. 626) angeführt werden, dass Billings und Peckham (11) auf Fäden angetrocknete Typhusbacillen sieben Monate lebensfähig fanden und zwar unabhängig davon, ob sie im Vacuum, im Exsiccator über Schwefelsäure oder in einem dunklen Schranke aufbewahrt wurden. Nikolski (126) hat Typhusbacillen an schwarzem Wollenstoff angetrocknet und fand sie nach 13 bezw. 25 Tagen abgestorben.

In betreff der Schädigung der Typhusbacillen durch fremde Bakterien,

die hier auch in Betracht kommen würde, haben Billings und Peckham bei Prüfung von 39 verschiedenen Kulturen nur zwei subtilisähnliche Wasserbakterien gefunden, welche das Wachstum der Typhusbacillen nicht aufkommen liessen, auch in dem keimfreien Filtrate der fraglichen Kulturen wuchsen die Typhusbacillen. Wathelet (189) hat andererseits in Bestätigung früherer Angaben festgestellt, dass die Typhusbacillen von Bacterium coli commune vollständig überwuchert werden können.

Wasser: Pfuhl (140) hat im Elsass den Ausbruch zweier Typhusepidemien beobachtet, die er auf Brunnen mangelhafter Bauart zurückführte, in deren Nähe zuvor Typhusdejektionen ausgegossen waren. Hankin (80) führte Typhusepidemien, die er unter dem Militär in Indien beobachtete, auf verunreinigte Brunnen und mangelhafte Filter zurück. Brouardel (19) schreibt dem Wasser die grösste Rolle bei der Verbreitung des Typhus zu. Eine Typhusepidemie in Worthing war nach Dupré (50, 51) auf die Verunreinigung von Brunnenwasser durch Abwässer zurückzuführen. In ähnlicher Weise macht Smith (175) einen Brunnen für den Ausbruch einer von ihm beschriebenen Epidemie verantwortlich. Das Sanitätsdepartement des österreichischen Ministeriums (168) machte die von durchlässigen Senkgruben her verunreinigte Quellwasserleitung der Stadt Idria für den Ausbruch der dortigen Typhusepidemie verantwortlich. Reincke (153) führte die früheren Typhusepidemien von Hamburg und Altona auf den Genuss des mit Typhusbacillen infizierten und entweder gar nicht oder mangelhaft filtrierten Elbwassers zurück. Chantemesse (26) nimmt es nach seinen Erfahrungen ebenfalls als erwiesen an, dass der Typhus durch Trinkwasser übertragen und durch entsprechende Abhülfemassnahmen verhindert werden kann. Grüneberg (77) beschreibt eine Anstaltsepidemie mit 54 Erkrankungen von 180 Insassen. Der Brunnen war durch Küchenabfälle verunreinigt. Nach Typhusbacillen wurde vergeblich gesucht. Thresch (184) sah Typhuserkrankungen nach Genuss von Wasser, das aus einem in Kalksteinformation gelegenen Brunnen stammte, dessen Wasser infolge der Undichtigkeit eines Kanals stark verunreinigt war und trübe erschien. C. Fränkel (64) beobachtete in Almrich eine Typhusepidemie, die nach Art ihrer Verbreitung auf eine Verunreinigung des Gemeindebrunnens hinwies. Aus einem höher gelegenen Gehöfte, auf dem vorher Typhuserkrankungen vorgekommen waren, sollten Verunreinigungen in ihn eingedrungen sein. Unter dem Offizierkorps der französischen Stadt Rennes (20) brach eine Typhusepidemie aus, für deren Entstehung sich andere Anhaltspunkte nicht auffinden liessen, als der Genuss von Eis, welches aus dem stark durch städtische und Wäschereiabwässer verunreinigten Flusse Vilaine stammte.

In Ergänzung der früher (1. Jahrg., S. 629) besprochenen Arbeiten über die Haltbarkeit der Typhusbacillen in Wasser hat Frankland (66) festgestellt, dass sie sich im Themsewasser, das durch Erhitzen sterilisiert

war, nach 75 Tagen noch nachweisen liessen. Der Versuch wurde nicht länger fortgesetzt. Im keimfrei filtrierten Themsewasser waren die Typhusbacillen schon nach 5 Tagen nicht mehr nachweisbar, wenn die Proben bei 19° C. aufbewahrt wurden, bei 6 bis 8° C. hielten sie sich darin 12 Tage lang. In dem keimfrei filtrierten Loch Katrine-Wasser waren die Typhusbacillen nach 21 Tagen in der bei 6 bis 8° C. aufbewahrten Probe noch vorhanden, in der bei 19° C. gehaltenen um diese Zeit dagegen verschwunden. Frankland weist darauf hin, dass man durch Vorbereitung der Kulturen in verdünnten Nährsubstraten eine längere Haltbarkeit in Wasser erzielen kann, auch sind, wie er mit Recht betont, die Spuren des Nährbodens zu berücksichtigen, die man bei Infektion der Wasserproben in letztere mit hineinträgt. Klein (95) fand die Typhusbacillen in sterilem, destilliertem Wasser nach drei Monaten noch lebensfähig und zwar vermehrte sich ihre Zahl anfangs, um später abzunehmen. Hierbei wurde eine Platinöse Kultur in 100 ccm Wasser aufgeschwemmt. Im Flusswasser (Themse und Lea River), welches keimfrei filtriert, oder aufgekocht oder auch fraktioniert sterilisiert worden war, hielten sich die Typhusbacillen 11 Wochen. Wurde etwas Gelatine mit hineingethan, so gelang der Nachweis noch nach drei Monaten. In kalkhaltigem Quellwasser hielten sich die Typhusbacillen länger als in Flusswasser. Die beiden genannten Autoren haben auch über das Verhalten der Typhusbacillen in nicht sterilisiertem Wasser Untersuchungen angestellt und zwar will Frankland in nicht sterilisiertem Loch Katrine-Wasser nach 17 Tagen noch Typhusbacillen gefunden haben, wenn die Proben bei 6 bis 8° C. gehalten wurden. Bei 19° gehalten waren die Typhusbacillen nach dieser Zeit nicht mehr nachweisbar. Zur Auffindung dieser Bacillen bediente sich Frankland der Pariettischen Methode (Jahrgang I, S. 632) unter Anwendung von Phenol und Salzsäure. Zur Identifizierung wurden Kartoffel-, Milch- und Gelatinekulturen verwendet. Klein will in nicht sterilisierten Proben Londoner Wassers, die er mit Typhusbacillen infizierte, letztere noch nach 36 Tagen nachgewiesen haben. Wie die Identifizierung erfolgte, habe ich nicht feststellen können.

Die Ergebnisse dieser letzteren Versuche sind ebenso zu beurteilen, wie die nachstehend zu besprechenden, wo die Autoren glaubten gelegentlich vorgekommener Typhusepidemien oder auch ohne Zusammenhang mit solchen, Typhusbacillen aus Wasser isoliert zu haben. Die Schwierigkeit dieser Aufgabe ist im Jahrgang I ausführlicher besprochen worden. Ich weise ausserdem hin auf die oben besprochene vorsichtige, auf eingehenden Studien fussende Beurteilung, welcher Lösener die von ihm in Wasser- und Erdproben gefundenen Mikroben unterzog, die er mittels der ganzen verfügbaren Technik von Typhusbacillen nicht zu unterscheiden vermochte. Die fraglichen von Lösener (111) gefundenen Bakterien stammten aus einem Auslasse der städtischen Wasserleitung zu Berlin. Asimis (5) will aus dem Leitungs-

wasser des städtischen Krankenhauses zu Athen Typhusbacillen isoliert haben. Hier scheinen ganz besonders unzureichende Untersuchungsmethoden benutzt zu sein. Dupré (50, 51) teilt mit, dass Klein gelegentlich der weiter oben besprochenen Epidemie zu Worthing aus dem Leitungswasser Bacillen isoliert habe, die sich von Typhusbacillen nicht unterscheiden liessen. Klein (95) filtrierte das auf Anwesenheit von Typhusbacillen zu prüfende Wasser und untersuchte den zurückbleibenden Schlamm. Er will auf diese Weise in mehreren Fällen Typhusbacillen im Wasser gefunden haben. Wasbutzky (188) will unter Anwendung der von ihm angegebenen Vorkultur mehrfach Typhusbacillen aus verdächtigen Wasserproben isoliert haben. Remlinger und Schneider (154) untersuchten 36 Wasserproben und fanden achtmal Typhusbacillen darin. Zweimal stammte die Wasserprobe aus Orten, wo eine Typhusepidemie gerade ausgebrochen war. In fünf Fällen war die Epidemie schon seit mehreren Monaten erloschen, einmal gelang der Nachweis in einer Probe Seinewasser. Die Isolierung dieser Kulturen gelang, wie weiter oben bereits erwähnt, mittelst der noch zu besprechenden Elsnerschen Methode. Zur Identifizierung wurde neben den üblichen Methoden auch die Serodiagnostik herangezogen. Auf Grund der Untersuchung von mehr als hundert Wasserproben aus der Umgebung Hamburgs gelange ich zu der Auffassung, dass die Verbreitung derartiger Bakterien auf dem von diesen Autoren gewählten Untersuchungsfelde eine weit ausgedehntere sein muss, als bei uns. Thresch (184) fand in einem Brunnen, auf den Typhuserkrankungen zurückgeführt wurden, Bacillen, die er von Typhusbacillen nicht unterscheiden konnte.

Durch die Mitteilungen von Schäfer, der eine Anzahl in der Gegend der Berliner Rieselfelder vorgekommenen Typhusfälle in ursächlichen Zusammenhang mit den Rieselanlagen bringen zu müssen glaubte, ist eine lebhafte Diskussion über diese Frage angeregt worden. Es scheint nicht ausgeschlossen, dass die Infektion der ersten hierher gehörigen Typhusfälle durch den Genuss von Drainwasser erfolgt war. Von einigen Autoren wird bemängelt, dass der Nachweis des Vorhandenseins von Typhusbacillen in diesen Drainwässern nicht erbracht worden ist; jedenfalls muss zugegeben werden, dass die Möglichkeit des Passierens von Typhusbacillen durch die Rieselfelder gegeben ist, mithin die erwähnte Infektionsart möglich war. Schäfer (170), Virchow (186), Fränkel (63), Degener (39), Weyl (190).

Über den Typhus auf den Rieselfeldern der Stadt Freiburg i. Br. hat Bäumler (9) eine Mitteilung gemacht, wonach zwei Drittel der auf den Rieselfeldern vorgekommenen Typhusfälle aus Ortschaften stammten, wo schon vor Anlegung des Rieselgutes Typhusfälle herrschten.

Kleidung und Wäsche. Auf die Bedeutung der Kleidungsstücke für die Verbreitung des Typhus, namentlich beim Militär, wo dieselben Kleidungsstücke unter Umständen von verschiedenen Personen benutzt werden,

haben Kirchner und Pfuhl (142) hingewiesen. Beide sind, wie hier nebenbei bemerkt sein mag, der Auffassung dass Formalin sich zur Desinfektion der Kleidung ausserordentlich gut eigne.

Transportmittel. Petri (130) äussert sich dahin, dass die Gefahr einer Ansteckung durch unsere üblichen Transportmittel angesichts der grossen Empfindlichkeit der Typhusbacillen gegen Austrocknen und Belichtung keine grosse sei.

Eine interessante durch Milch verbreitete Typhusepidemie hat Smith (175) beschrieben. Pfuhl (141) beobachtete eine Kasernen-Typhusepidemie, deren Verlauf ebenfalls auf Einschleppung durch die Milch hinwies. Es wurde festgestellt, dass der Melker seinen typhuskranken Sohn gepflegt hatte und selbst erkrankt war. Unter denjenigen, welche die Milch abgekocht genossen hatten, war keiner erkrankt. Eine auf Milchgenuss zurückgeführte Erkrankung beschrieb Creagh (37). In Minden erkrankten zahlreiche Personen an Typhus, wie man glaubt, infolge Genusses verdächtiger Milch (120). In Hamburg und Cuxhaven hat Reincke (153) eine interessante durch Milch verbreitete Typhusepidemie verfolgt. Freemann (67) giebt eine Litteraturzusammenstellung, wonach seit 1880, 53 Typhusepidemien auf Genuss verdächtiger Milch zurückgeführt worden sind. Sedgwick (169) berichtet von 50 in Marlbourough vorgekommenen Erkrankungen, von welchen 47 auf den Genuss von Magermilch zurückgeführt werden mussten. In Aberdeen (17) konnte festgestellt werden, dass unter 21 Typhusfällen 13 mal Milch von einem bestimmten Gute bezogen war, wo eine verdächtige Erkrankung vorlag.

Der Nachweis von Typhusbacillen in Milch ist aus den schon erörterten Gründen, wenn überhaupt, so ausserordentlich unsicher und schwierig zu führen, dass man auf eine Unterstützung der epidemiologischen Beobachtungen in dieser Richtung bislang nicht rechnen konnte. In einem Milchprodukte „Dahi“ soll allerdings Hankin (162) Typhusbacillen gefunden haben. Rowland, der dieses angiebt, hat seinerseits die schon bekannten Versuche über die Dauer der Entwickelungsfähigkeit der Typhusbacillen in Butter durch eigene Versuche ergänzt und gefunden, dass sie schon nach wenigen Tagen darin nicht mehr nachweisbar waren.

Im Anschluss an frühere, von anderer Seite ausgeführte Untersuchungen über die Einwanderung von Choleravibrionen, Bacterium coli und anderen Bakterien in Hühnereier hat Piorkowski (145) festgestellt, dass Typhusbacillen durch die unverletzte Schale von Hühnereiern durchwandern können und zwar besser bei Körpertemperatur als bei Zimmertemperatur. Die Identifizierung der in den Eiern gefundenen Bakterien erfolgte mittels Kartoffel- Bouillon- und Agarkultur, sowie durch die Indolprobe und Geisselfärbung. Dreschfeld (46) will in vielen Gemüsen Typhusbacillen gefunden haben. Wie die Identifizierung erfolgte, habe ich nicht festzustellen vermocht.

Austern hat man von jeher in Verdacht gehabt, dass ihr Genuss gelegentlich zu Typhusinfektionen führe. Die Thatsache, dass Austernbänke vielfach an Stellen liegen, die durch städtische Kanalwässer verunreinigt werden, legt die Annahme der Berechtigung einer solchen Auffassung sehr nahe. In Neapel hat Lavis (71) eine nach Genuss von Austern ausgebrochene Typhusepidemie beobachtet. Foote (62) und Broadbent (18) haben in Dublin und London mehrere Typhuserkrankungen nach Austerngenuss gesehen. In einer französischen Stadt erkrankten nach Chantemesse (26) 14 Personen in sechs Familien an Typhus und zwar nur diejenigen, welche Austern genossen hatten, die alle von einem bestimmten Händler aus Cette bezogen waren. In Brighton kamen innerhalb der letzten drei Jahre 238 Typhuserkrankungen vor, wovon 56 auf Austern- bezw. Muschelngenuss zurückgeführt wurden (84). Die Austernbänke lagen nahe an Kanalmündungen. Chatin (30) beobachtete eine Typhuserkrankung, die er auf Austerngenuss zurückführte. Man ist in Frankreich der Ansicht, dass die Typhusinfektionsgefahr vermieden werden kann, wenn man die Austern 8 Tage lang vor Genuss in reinem Meerwasser hält. In England ist eine Bewegung im Gange, welche Vorschriften für den Austernhandel festlegen will, mit Rücksicht auf die Gefährlichkeit der Austern in betreff der Typhusverbreitung (105).

Die angeführten Beobachtungen haben zu experimentellen Untersuchungen über das Verhalten von Typhusbacillen in und auf Austern geführt. So hat Foote (62) das Wasser, aus welchem Austern stammten, mit Typhusbacillen infiziert und geglaubt, in den ersten zwei Wochen eine Vermehrung, dann eine Abnahme konstatiert zu haben; nach 30 Tagen sollen noch entwickelungsfähige Typhusbacillen in diesem Wasser vorhanden gewesen sein. Im Austernkörper selbst sollen sie noch länger als im Wasser lebensfähig geblieben sein. Ähnliche Versuche stellte Chantemesse (26) an, der in den von ihm untersuchten, aus Cette stammenden Austern wohl Coli communis, aber keine Typhusbacillen fand. Austern, welche er in mit Typhusbacillen infiziertes Meerwasser setzte, 24 Stunden darin liess, um sie dann in frisches Wasser zu übertragen, enthielten angeblich später noch Typhusbacillen. Die Bedeutung des Austernkonsums wird dadurch illustriert, dass Paris allein jährlich 53 Millionen davon verbraucht.

2. Methoden zur Auffindung von Typhusbacillen.

Die zahlreichen Bestrebungen, Bedingungen zu finden, welche günstiger wären für die Entwickelung der Typhusbacillen, als für die sie begleitenden Bakterien, sind bislang erfolglos geblieben. Dieses unsererseits vertretene Urteil (Bd. I, S. 633) ist von Lösener (111) auf Grund sehr eingehender Studien bestätigt worden. An neueren Versuchen in dieser Richtung sind die folgenden zu verzeichnen:

Klein (95), filtriert das zu prüfende Wasser und untersucht den Filterrückstand auf die Anwesenheit von Typhusbacillen. Früher hatten schon Finkelnburg (59), Ströll (180) und Heim (82) in ähnlicher Weise gearbeitet. Heim (83) ist später zu der Auffassung gelangt, dass die Untersuchung dadurch nicht erleichtet würde. Die Anreicherungsmethoden von Thoinot, Vincent, Péré, Remy und Sugg, Parietti, Rawitsch-Steherba (152) sind zum grössten Teile schon früher besprochen worden. Das Prinzip der Anreicherung, das bei der Auffindung von Choleravibrionen in Wasserproben von ausserordentlichem Erfolge gewesen ist, hat man inzwischen von neuem durch veränderte Vorschläge für den Nachweis von Typhusbacillen zu verwerten gesucht. Heim (83) impft die Wasserprobe in 50 bis 100 ccm Bouillon, hält sie 24 bis 28 Stunden bei 37° C., überträgt eventuell noch ein- bis zweimal in neue Bouillon und glaubt, dass, wenn auch die anderen Keime eine viel lebhaftere Vermehrung erfahren als der Typhusbacillus, so doch eine Vermehrung des letzteren von Vorteil wäre. Auf Veranlassung von Czaplewski (38) suchte Wasbutzki (188) eine Anreicherung der Typhusbacillen durch Gewährung optimaler Bedingungen (Nährstoffe, Temperatur, passende Acidität) zu erzielen und andere konkurrierende Bakterien zu schädigen. Die Vorkultur erfolgte unter Anwendung grösserer Mengen des zu prüfenden Wassers und unter entsprechender Zugabe von Pepton — Kochsalz – Glukoselösung mit und ohne Säurezusatz. Bordas (13) demonstrierte in der Société de Biologie ein künstliches Lacto-sérum artificielle, welches den Typhusbacillus gedeihen lassen soll, das Wachstum des Bacterium coli jedoch unterdrückt. Capaldi und Proskauer (22) stellten eine Lösung her aus Asparagin, Magnesiumsulfat, Citronensäure, Monokaliumphosphat, Chlorcalcium und Kohlehydraten und eine zweite aus 2 % Witteschem Pepton unter Zugabe von 0,1 % Mannit. Auf der erstgenannten Lösung soll nur Coli communis unter Bildung von Säure wachsen, während der Typhusbacillus nicht gedeiht. In der zweiten Lösung wachsen beide, jedoch der Typhusbacillus unter Säureproduktion, während der Coli mehr Neigung zur Alkalibildung zeigt.

Durch Anwendung fester elektiver Nährböden haben bekanntlich Chantemesse und Widal, Riedel, Holz, Uffelmann u. a. gesucht die Typhusbacillen aus Bakteriengemischen zu isolieren. Lösener (111) hat in Bestätigung früherer Untersuchungen gefunden, dass durch diese Methoden eher eine Erschwerung als Erleichterung erreicht wird. Das einzige Mittel, das sich ihm brauchbar erwies, und zwar auch lediglich zur Verhinderung der schnellen Verflüssigung der Gelatineplatten, war ein Zusatz von 0,03—0,05 % Karbolsäure zur Gelatine. Es wurde die charakteristische Ausbreitung der Oberflächenkolonien dadurch nicht verhindert. Kruse (103) hatte zu demselben Zweck 0,05—0,1 % Karbolsäurezusatz brauchbar gefunden. Beide Autoren haben demnach das Urteil Dunbars (48), zu welchem dieser auf Grund ausgedehnter Untersuchungen gelangt war, bestätigt gefunden. Sehr

umfangreiche Untersuchungen zwecks Auffindung eines elektiven Nährbodens für Typhusbacillen hat Elsner (53) angestellt. Dabei fand er, dass eine Jodkalium-Kartoffelgelatine bestimmter Zusammensetzung den Coli communis allerdings unbehindert zum Wachstum kommen lässt, die meisten Wasserbakterien aber ausscheidet. Besonders wertvoll fand der Autor die Thatsache, dass der Coli communis auf diesem Nährboden ganz anders wächst als der Typhusbacillus. Letzterer wird in seinem Wachstum stark gehemmt, wie bei den übrigen bisher beschriebenen elektiven Nährböden und seine Kolonien sind erst nach 48 Stunden als kleine hellglänzende, feingranulierte Gebilde zu sehen. Nur auf ganz dicht besäten Platten soll eine Verwechslung mit Bacterium coli möglich sein. Besonders brauchbar fand Elsner, wie wir noch sehen werden, seine Methode für die Auffindung von Typhuskeimen in Typhusstühlen. Remlinger und Schneider (154) wollen wie schon erwähnt wurde, in acht Wasserproben, in sechs Erdproben und verschiedentlich in den Stühlen Gesunder Typhusbacillen mit Hülfe der Elsnerschen Methode nachgewiesen haben. Unter meiner Leitung sind mehr als 100 Proben verunreinigter Wässer nach der Elsnerschen Methode auf Anwesenheit von Typhusbacillen geprüft worden. Fast aus allen Proben gelangten Kolonien zur Entwickelung, die von denjenigen gleichzeitig auf demselben Nährboden angesetzter Typhuskulturen nicht zu unterscheiden waren. Diese Methode hat uns deshalb viel vergebliche Mühe verursacht. Aus einer Probe gelang mir der Nachweis von Typhusbacillen (der baldige Ausbruch einer Epidemie unter den Personen, die das betreffende Brunnenwasser brauchten, bestätigte die bakteriologische Diagnose) mittelst gewöhnlicher Gelatineplatten. Die gleichzeitig angesetzten Elsnerschen Platten hatten allerdings zur Abimpfung zahlreicher Kolonien Anlass gegeben, keine derselben erwies sich aber bei späterer Prüfung als dem Typhusbacillus angehörig. Für den Nachweis der Typhusbacillen in der Umgebung des Menschen scheint mir deshalb die Elsnersche Methode das Schicksal der übrigen elektiv wirkenden Methoden teilen zu sollen.

Capaldi (21) benutzt einen Traubenzuckeragar mit weiteren Zusätzen, auf welchem Typhusbacillen ganz anders wachsen sollen als Coli communis. Es gelang ihm mit diesem Nährboden mehrfach Typhusbacillen aus Typhusstühlen zu isolieren. In normalen Stühlen fand er nur einmal eine ähnlich wachsende Bakterienart.

3. Methoden zur Identifizierung der Typhusbacillen.

Im vorigen Jahrgange wurde dargelegt, dass die Unterscheidung typhusähnlicher Bakterien von den Typhuserregern auf Grund des Wachstums auf Gelatineplatten, Kartoffeln, Milch, Zuckernährböden, auf alten Kulturen der eigenen Art, der negativen Indolbildung, dem Verhalten zu Säuren und

Alkalien, der Morphologie und Färbbarkeit, sowie der Zahl und Form der Geisseln etc. versucht worden ist. Zu den zahlreichen für die Differentialdiagnose bestimmten Nährböden besonderer Zusammensetzung, die dort schon erwähnt wurden, sind inzwischen noch die folgenden hinzugekommen. Piorkowski (146) stellt Bouillon, Gelatine und Agar unter Zusatz von Harn her. In diesen Nährböden gedieh das Bacterium coli commune als blaugraue, undurchsichtige feuchte Auflagerung, während das Wachstum der Typhusbacillen zart und durchsichtig, wie hingehaucht erschien. Während Piorkowski und Ewald diesen Nährboden für die Differentialdiagnose geeignet halten, ist Elsner (147) der Ansicht, dass das fragliche Wachstum doch nicht charakteristisch genug sei. Henssen (85) prüfte den Extrakt der Nieren von Carnivoren, Herbivoren und Omnivoren auf eventuellen spezifischen Einfluss auf das Wachstum der Typhusbacillen. Wurde der Extrakt auf kaltem Wege gewonnen, so zeigte sich eine hemmende Wirkung wohl den Typhusbacillen, nicht aber dem Coli communis gegenüber. Nach Aufkochen des Extraktes verlor sich dieses charakteristische Verhalten. Der Autor hält diese Eigenschaften für diagnostisch verwertbar. Kotlar (101) hat in ähnlicher Richtung den Einfluss von kalt bereitetem Pankreasextrakt, den er keimfrei filtrierte und zu Peptonlösung und Gelatine zusetzte, geprüft. Auch hier wuchs Typhus langsam, infolge direkter entwickelungshemmender Eigenschaften (nicht infolge von Nahrungsmangel). Nach dem Aufkochen verschwand diese Eigenschaft. Auch Pankreaspulver wurde in den Bereich dieser Untersuchungen gezogen. Die Ergebnisse der letzteren führten Kotlar zu dem Schlusse, dass ein 5%iger Pankreaspulver-Agar zur Differentialdiagnose des Coli communis gegenüber dem Typhusbacillus geeignet wäre. Der Coli communis wächst darauf als mattglänzendes trockenes faltiges Häutchen, während Typhusbacillen eine fettigglänzende dicksahnige Kultur darstellen. Kopp (100) hat ebenso wie die beiden vorhergenannten Autoren auf Anregung von Schottelius den Einfluss keimfrei filtrierten, kalt bereiteten Schilddrüsenextraktes, den er mit Gelatine versetzte, auf das Wachstum des Coli communis und des Typhusbacillus untersucht und gefunden, dass letzterer nach 5 Tagen einen kaum sichtbaren Schleier, in schmalen Strichen wachsend, darstellt, dass der Coli communis aber um dieselbe Zeit eine mehrere Millimeter dicke, gelbgraue, gefaltete Haut bilde. Durch Kochen wurde dieser Einfluss auf das Wachstum des Typhusbacillus aufgehoben. Dieudonné (42) stellte fest, dass der Typhusbacillus gegenüber den von ihm beobachteten Kulturen des Coli communis konstant einen Unterschied in dem Nitritbildungsvermögen zeigte. Er empfiehlt deshalb das Griess-Lunkewiczsche Reagens bei Anwendung von 1% Peptonlösung mit 0,001% Kalium-Nitrat-Zusatz als brauchbares Mittel zur Identifizierung des Typhusbacillus. Vor anderen Methoden habe es den Vorzug nach verhältnismässig kurzer Zeit (5 Stunden) ein vorläufiges Urteil zu

gestatten. Maassen (113) teilt in seiner schon besprochenen sehr ausführlichen Arbeit mit, dass das verschiedene Verhalten des Typhusbacillus und des Coli communis gegenüber der Trikarballylsäure eventuell diagnostisch verwertbar sein könnte. In den Typhuskulturen war etwas mehr als der zehnte Teil der zugesetzten Säure zersetzt unter Bildung einer entsprechenden Menge von kohlensaurem fixen Alkali, das Bacterium coli commune dagegen liess keine Zersetzung der Trikarballylsäure erkennen. Weitere Untersuchungen hierüber sind in Aussicht gestellt. Müller (123) hält die Polkörnerbildung bei Typhusbacillen auf verschiedenen Nährböden für charakteristisch. Er konnte dieselbe durch Ansäuerung der Kartoffeln mit Citronensäure besonders schön hervorbringen. Der Coli communis dagegen zeigte nicht wie der Typhusbacillus die regelmässigen runden, stark gefärbten Stellen an einem oder beiden Polen. Schiller (172) und Lösener (111) haben bei typhusähnlichen Bakterien die Polkörnerbildung in gleicher Weise, wie beim Typhusbacillus gefunden, wodurch der Wert der Müllerschen Unterscheidungsmethode hinfällig wird. Mit Rücksicht auf die von Rosenthal (161) ausgesprochene Vermutung, dass eine Differentialdiagnose des Typhusbacillus und des Coli communis eventuell mittelst verdünnter Gelatine sich ermöglichen liesse, hat Klie (98) eingehende Versuche in dieser Richtung mit negativem Erfolge angestellt. In Bestätigung früherer Beobachtungen hat Wathelet (189) festgestellt, dass der Coli communis nicht nur auf keimfrei filtrierten Kulturen der eigenen Art, sondern auch auf denjenigen des Typhusbacillus wächst, während der Typhusbacillus auf alten Kulturen des Coli communis nicht wächst, sondern darauf alsbald abstirbt. Lösener (111) spricht sich auf Grund eigener Untersuchungen dahin aus, dass diese Probe als sicheres Unterscheidungsmittel sich kaum würde brauchen lassen. Nach eingehenden Untersuchungen, die ich persönlich angestellt habe, muss ich diese Annahme teilen. Moore (121) hat sich in Ergänzung ähnlicher früherer Untersuchungen mit der Frage befasst, ob sich eventuell Verschiedenheiten in der Zahl, Form und Anordnung der Geisseln bei Typhusbacillen im Gegensatze zu typhusähnlichen nachweisen liessen. Obgleich er es charakteristisch findet, dass sich bei ersteren die Geisseln aufrollen, länger und auch zahlreicher sind als bei den von ihm beobachteten Coli communis-Arten, so gelangte er doch zu dem richtigen Schlusse, dass die Zahl und Anordnung der Geisseln individuell zu verschieden sei, als dass sie differentialdiagnostisch zu verwerten wäre. Ferrier (58) kam zu einer ähnlichen Auffassung und konstatierte, dass die Geisseln bei schädigenden Einflüssen ganz verschwinden können.

Im Anschlusse hieran mag erwähnt sein, dass Babes (8) bei den Typhusbacillen eine den gewöhnlichen Färbemethoden nicht zugängliche Hülle nachwies, von der die Geisselfäden ausgehen. Er hält es für nicht unwahrscheinlich, dass die Bakterien zwei Rindenschichten besitzen, nämlich die innere leicht färbbare, die äussere nur durch Beizen darstellbare und

ausserhalb hiervon eine Membran, die gelegentlich durch Quellung zur Kapselbildung führen kann. In betreff der metachromatischen Körperchen und sonstigen Strukturverhältnisse, sowie deren Deutung muss auf das Original verwiesen werden.

Die Beeinflussung der Färbbarkeit der Typhusbacillen durch schädigende Einflüsse wie Chlor, Brom, Sonnenlicht etc. hat Hieroclès (86) untersucht. Durch Chlor wurde dieselbe stets etwas herabgesetzt, durch Brom erhöht. Im ganzen war die Beeinflussung eine geringe.

In Bezug auf besondere Stoffwechselvorgänge, wie Geruch der Kulturen, Bildung von Phenol, Skatol, Kreatinin, Reduktionsvermögen, Bildung von Alkali und Säuren, von Schwefelwasserstoff, Kohlensäure, Nitriten etc., deren Erörterung hier zu weit führen würde, verweise ich auf die schon angezogene ausführliche Arbeit von Lösener (111).

Über den Einfluss von Fiebertemperaturen auf Typhusbacillen hat Müller (124) Beobachtungen angestellt. Er konnte dadurch eine Schädigung der Kulturen nicht erzielen. Der Einfluss des direkten Sonnenlichtes, des diffusen Tageslichtes, wie auch die Wirkung der Ausscheidung bestimmter Strahlen mittelst farbiger Gläser haben Billings und Peckham (11) studiert und gefunden, dass durch 15 Minuten lange Isolation 17% Typhusbacillen (25% Bacterium coli commune) nach zwei Stunden 98% Typhusbacillen abgestorben waren. Diffuses Tageslicht, Gas- und Glühlicht waren ohne wesentlichen Einfluss. Nach Passieren roter, oranger, gelber und grüner Glasscheiben hatte auch Sonnenlicht an Wirksamkeit stark eingebüsst, sodass eine Schädigung erst nach 6 bis 8 Stunden nachweisbar war. Blaue und violette Scheiben beeinträchtigten die Wirkung der Besonnung fast gar nicht. Die Anwendung gefärbter Flüssigkeiten führte zu ähnlichen Resultaten. Auch Kruse (104) hat über den Einfluss direkten Sonnenlichtes auf Typhusbacillen experimentiert und gefunden, dass die Schädigung hauptsächlich als eine Sauerstoffwirkung, nicht aber als eine Wirkung der Erhitzung anzusehen sei.

Fedorolf (56) erhielt durch Züchtung von Typhusbacillen auf Agar, welchem er $1^1/_2$ bis 2% Lithiumchlorid zugesetzt hatte, Kulturen, welche verworrene Fäden, Kugeln, Verzweigungen u. s. w. enthielten.

4. Die Typhusähnlichen.

Die den Typhusbacillen nahestehenden Mikroorganismen können uns hier nur insoweit interessieren, als die Verwechslungsmöglichkeit derselben mit den Typhusbacillen in Frage kommt. Solange die Möglichkeit einer Identifizierung selbst der als Typhusbacillen angesprochenen, aber ausser Zusammenhang mit Typhuserkrankungen gefundenen Bakterien nicht allgemein anerkannt ist, solange wird man bei der Gruppierung der noch weit weniger studierten Typhusähnlichen, die man gemeinhin unter dem Namen „Coli-

gruppe“ zusammengefasst hat, die grösste Vorsicht zu beobachten haben. Nur insoweit sie unter einander ausgesprochene Unterscheidungsmerkmale aufweisen, z. B. bestimmte Zuckerarten vergähren oder nicht, bieten sie Anhaltspunkte für ihre Trennung oder Zusammenfassung. Dass auch Typhusähnliche vorkommen, welche alle bislang bekannten kulturellen und morphologischen Eigenschaften der Typhusbakterien teilen, wurde schon ausgesprochen. Die noch zu besprechende Serodiagnostik ermöglicht eine Abtrennung mancher in die letztere Kategorie gehörender Bakterien von den Typhusbacillen. Näheres über diese Frage findet sich in dem Kapitel Serodiagnostik angeführt.

5. Die bakteriologische Typhusdiagnose am Krankenbette.

Nachdem die ätiologische Bedeutung des Typhusbacillus allseitig anerkannt war, lag, abgesehen von den Bestrebungen zur Anwendung der Kenntnisse über den Typhuserreger auf die Bekämpfung dieser Seuche im grossen und auch für die Heilung der Erkrankten, hauptsächlich das Bedürfnis vor, die klinische Diagnose durch den Nachweis des vorhandenen Erregers zu stützen. Letzteres musste bis vor kurzem als eine fast völlig ungelöste Aufgabe angesehen werden. Nur aus bestimmten Organen der Typhusleichen vermochte man mit völliger Sicherheit Typhusbacillen zu gewinnen. Die Unsicherheit der Beurteilung des Typhus im Anfangsstadium der Erkrankung, bezw. bei vorkommenden Mischinfektionen oder Komplikationen auf Grund der klinischen Symptome ist neuerdings wieder in mehreren Arbeiten hervorgehoben worden. Man hat wohl geglaubt, bestimmte Reaktionen, namentlich solche des Blutes als charakteristisch für den Typhus ansehen zu dürfen. So hat Hayem (81) die Auffassung vertreten, dass man bei Vermehrung des Fibrins im Blut und Ausbleiben einer Vermehrung der Leukocyten trotz Fieber auf Typhus schliessen dürfe. Breuer (15) scheint auf das Verhalten der Leukocyten bei Typhus keinen sehr grossen Wert zu legen. Robin (160) glaubte auf Grund der Atmungsstoffwechselvorgänge die klinische Typhusdiagnose sichern zu können. Die Diazoreaktion, von welcher man sich nach Ehrlichs Vorgang viel für die Typhusdiagnose versprach, führt nach Breuer (15) nicht zu zuverlässigen Aufschlüssen. Auch Du Mesnil de Rochemont (115) hält die Diazoreaktion nicht für brauchbar. Selbst die als typisch angesehene Typhus-Temperaturkurve ist nach Kildiorschevsky (93) nicht mehr als zutreffend anzusehen.

Die zahlreichen vergeblichen Versuche, den Typhusbacillus im Darme der Typhuskranken nachzuweisen, haben Wathelet (189) zu der Auffassung geführt, dass Sanarelli mit seiner kürzlich aufgestellten Hypothese, die Infektion erfolge vom Blut und nicht vom Darm aus, recht hätte. Auch Wright und Semple (205) teilen diese Auffassung, weil die Milzschwellung

und das Hauterythem darauf hinweisen, ebenso die inneren Veränderungen und das Auftreten des Bacillus im Harn.

Der Nachweis von Typhusbacillen in den Roseolen oder im Typhusblute, wo man noch in erster Linie auf Reinkultur rechnen konnte, ist Rütimeyer und Neuhaus angeblich wiederholt gelungen. Zahlreiche Autoren konnten aber bislang nur über negative Befunde berichten (Jahrg. I S. 617). Pasquale (128) fand bei einem Typhuskranken im cirkulierenden Blute Typhusbacillen, ebenso Sudakow (181) unter vier untersuchten Fällen zweimal. An weiteren Mitteilungen in dieser Richtung wären die folgenden zu nennen: Wiltschour (201) untersuchte bei 35 Typhusfällen das Blut. Es gelang ihm nur einmal, am achten Tage Typhusbacillen nachzuweisen, eine Woche später nicht mehr. Im Venenblut hat Stern (178) einmal Typhusbacillen in spärlicher Menge gefunden. In Roseolen hat Thiemich (183) unter Sterns Leitung bei sieben untersuchten Fällen dreimal Typhusbacillen nachgewiesen. Menzer (116) gelang der Nachweis von Typhusbacillen bei 11 untersuchten Fällen einmal. Einen Fall, in welchem der Nachweis von Typhusbacillen in Roseolen gelang, erwähnt Kolle (99) beiläufig.

In der Milz von Typhusleichen finden sich bekanntlich in der Regel die Typhusbacillen in leicht nachweisbaren Mengen. Die Typhusbacillen aus dem lebenden Menschen durch direkte Milzpunktion zu gewinnen, ist von zahlreichen Autoren mit mehr oder minder günstigem Erfolge versucht worden. Neisser hatte derartig gute Erfolge, dass er die Milzpunktion zwecks Frühdiagnose des Typhus empfehlen zu sollen glaubte (Jahrg. I, S. 617). Im Stettiner Krankenhaus wurde einmal nach Milzpunktion eine Kapselläsion beobachtet, weshalb Haedke (78) diese Operation nicht mehr für zulässig erachtet. Du Mesnil de Rochemont (115) schliesst sich dieser Auffassung an, ebenso Fraenkel (65).

Wright und Semple (205) wollen den Typhusbacillus sechsmal unter sieben Fällen im Harn nachgewiesen haben. Smith (176) untersuchte bei sieben Typhusfällen den Urin auf Anwesenheit von Typhusbacillen. Er filtrierte und untersuchte den Filterrückstand. Bei 61 Einzeluntersuchungen fand er dreimal Typhusbacillen, zeitweise in enormer Menge. Erst von der dritten Woche ab waren die Befunde positiv, einmal 22 Tage nach Temperaturabfall. Die isolierten Bakterien wurden unter Anwendung der Serodiagnostik geprüft. Baart de la Faille (6) untersuchte den Harn von 27 Typhuskranken. Er centrifugierte je 10 ccm und will viermal im Sediment Typhusbacillen gefunden haben. Auch Dreschfeld (46) berichtet über positive Befunde im Harn von Typhuskranken.

Sudakow (181) untersuchte den Schweiss von vier Typhuskranken, ohne Typhusbacillen zu finden. Dreschfeld (46) berichtete über Nachweis von Typhusbacillen im Speichel von Typhuskranken. Es ist dies derselbe Autor, der Typhusbacillen auf vielen Gemüsen gefunden haben will.

Drouyéglasoff (47) will Typhusbacillen im Speichel in zwei Fällen gefunden haben und zwar am 12. bezw. 25. Tage nach Ausbruch der Krankheit.

Im Milchsafte will Rocco Jemma (88) einmal Typhusbacillen nachgewiesen haben. Singer (174) untersuchte bei Typhuskranken die Follikel fünfmal und will viermal Typhusbacillen darin gefunden haben. Einmal gelang es ihm, auf diese Weise die vorher noch unsichere Diagnose auf Typhus zu stellen. Nach Flexner (60) sollen die Typhusbacillen gerade in der Galle besonders zahlreich vorhanden sein.

Die Befunde von Typhusbacillen im Roseolenblut oder überhaupt im Blutkreislaufe, wo fremde ähnlich wachsende Bakterien sich in der Regel nicht finden, lässt mit einiger Sicherheit auf die Richtigkeit der Diagnose schliessen, solange der Beobachter überhaupt die bakteriologischen Untersuchungsmethoden beherrscht und die nötige Kritik anwendet, dagegen fällt die Beurteilung der angeführten Befunde im Harn, Schweiss, Speichel etc. weit schwieriger, denn hier hat man immer mit dem Vorhandensein des Bacterium coli zu rechnen. Auch alle bisher beschriebenen elektiven Nährböden und sonstigen zur Erleichterung der Isolierung von Typhusbacillen bestimmten Methoden haben nicht zur Ausbildung eines allgemein anerkannten, brauchbaren Verfahrens für die bakteriologische Typhusdiagnose am Krankenbette geführt. Die früheren positiven Befunde von Typhusbacillen in Typhusstühlen (I. S. 617) sind mit Vorsicht zu beurteilen. Neuerdings berichten über positive Befunde Zinn (208), Lemoine (107) (Typhusbacillen im Stuhle eines Tuberkulösen), Rocco Jemma (88) (sechs positive Befunde).

Einen wesentlichen Fortschritt in dieser Richtung glaubte man durch Anwendung der weiter oben erwähnten Elsnerschen elektiv wirkenden Jodkaliumkartoffelgelatine gemacht zu haben. Elsner selbst (53) hat mittels derselben bei 17 Typhusfällen die Stühle untersucht und 15 mal Typhusbacillen daraus isoliert. In nahezu allen Stadien gelang dieser Nachweis, nämlich vom siebenten Tage nach der Erkrankung bis zur sechsten Woche. Die isolierten Bakterien reagierten nach der Pfeifferschen Methode positiv. Lazarus (106) konnte aus den Stühlen von fünf noch fiebernden Typhuskranken mühelos den Typhusbacillus nach dem Elsnerschen Verfahren isolieren. Einmal sogar in der achten und neunten Woche. Gewöhnlich wurde die Diagnose durch Kulturen auf Gelatine, Kartoffeln, Milch, Lakmus-Bouillon, in einem Falle auch durch die Pfeiffersche Reaktion erhärtet. Bei Rekonvalescenten, wovon 16 untersucht wurden, fanden sich dreimal Typhusbacillen in dem schon normalen Stuhle, einmal noch am 41. Tage. Da Lazarus in den Stühlen gesunder Personen ähnlich wachsende Kolonien nicht fand, hält er die Elsnersche Methode für sehr wertvoll. Brieger (16) berichtet über 10 positive Fälle, bei denen während der Fieberperiode reichliche Mengen von Typhusbacillen unter Anwendung der Elsnerschen

Methode gefunden wurden, einmal noch am 38. Tage. Ebenso günstig waren die Erfahrungen von Chantemesse (24, 25), der bei 16 untersuchten Fällen 13mal Typhusbacillen in Stühlen Typhuskranker fand. Auch Wolff (202), Senator (173), Lazarus (106), Ewald (55) und Ritter (157) hatten günstige Resultate. Neisser (125) erhielt bei 50 untersuchten Fällen nicht selten positive Resultate, doch giebt er zu, dass das Verfahren häufig versagt und dass das Aussehen der Kulturen nicht charakteristisch genug sei. Breuer (15) erklärt, mit dem Elsnerschen Verfahren brauchbare Resultate nicht erhalten zu haben. Ebenso will Pollak (148) die Brauchbarkeit desselben nicht in so vollem Umfange zugeben, wie es die früheren Autoren gethan haben. In zweifelhaften Fällen hält er sie aber für nicht brauchbar. Haedke (78) berichtet über mehr als 50 Typhusstühle, deren Untersuchung selten ein positives, dagegen häufig ein negatives Ergebnis hatte. Er giebt zu, dass die Elsnersche Methode einen Fortschritt bedeute, hält sie aber nicht für eine ideale Lösung der Aufgabe. In diesem Sinne hat sich bekanntlich auch Elsner selbst ausgesprochen. Du Mesnil de Rochemont (115) erklärt nach seinen Erfahrungen das Elsnersche Verfahren für wenig brauchbar. Auch E. Fraenkel (65) erkennt das Elsnersche Verfahren nicht als einen Fortschritt an. Im Hamburger hygienischen Institut hat Dr. Vogel 19 Typhusstühle untersucht unter gleichzeitiger Anwendung gewöhnlicher Nährgelatine und Elsnerscher Gelatine, dabei gelang nur in zwei Fällen der Nachweis von Typhusbacillen, die allen Kriterien genügten, merkwürdigerweise in beiden Fällen mit der gewöhnlichen Nährgelatine, während die Elsnersche Gelatine im Stich gelassen hatte. Auf den Elsnerschen Kontrollplatten wuchsen die Typhuskolonien typisch nach Elsners Beschreibung, woraus sich schliessen lässt, dass der Misserfolg nicht etwa auf fehlerhafte Herrichtung der Nährböden zurückzuführen ist.

Remlinger und Schneider (154) sind die ersten, welche behaupten, mittels der Elsnerschen Methode auch bei fremden Krankheiten, wie auch bei gesunden Personen Bacillen gefunden zu haben, die sie glaubten für Typhusbacillen halten zu müssen.

Bekanntlich kommen bei Typhus Komplikationen und Nachkrankheiten verschiedenster Art vor, wobei es sich zum Teil um Eiterherde handelt, die neuerdings als das Produkt nekrotischer regressiver Metamorphose angesehen werden (Jahrg. I. S. 624). Die Frage, ob der Typhusbacillus als alleiniger Erreger dieser Komplikationen, bezw. Eiterungen anzusehen sei, hat man durch bakteriologische Untersuchungen zu beantworten gesucht, welche bekanntlich bislang zu eindeutigen Ergebnissen nicht geführt haben (Jahrg. I. S. 624). An neueren Arbeiten über diese Frage sind die folgenden anzuführen. Dmochowski und Janowski (45) haben Versuche veröffentlicht, wonach entzündliche Gewebszustände unter Umständen die Entstehung der — in letzter Linie auf die Wirkung von Typhusbacillen zurückzuführenden —

Eiterherde begünstigen. Frakturen und Hyperämien dagegen sollen ohne Einfluss sein. Die Autoren glauben, dass es nach ihren experimentellen Ergebnissen schwer zu entscheiden sei, ob die posttyphösen Eiterungen allein durch die Typhusbacillen hervorgerufen würden, bezw. eine Mischinfektion vorläge. Denselben Standpunkt nimmt Sudeck (182) ein.

6. Pathogenität, Immunisierung und Serodiagnostik.

Im vorigen Jahrgange wurde bereits auf die Pfeiffersche Immunreaktion hingewiesen, mittelst welcher man Typhusbacillen an der Hand eines Tierversuches von allen bis dahin geprüften Typhusähnlichen zu unterscheiden vermochte. Seither hat das dieser Reaktion zu Grunde liegende Prinzip zu vielfachen Untersuchungen Anlass gegeben, wobei mehrfache Modifikationen der Versuchsanordnung ausgearbeitet worden sind.

Die serodiagnostische Methodik fusst auf der Thatsache, dass sich Immunstoffe in den Körpersäften von denjenigen Tieren und Menschen bilden, welche eine Infektion mit Typhusbacillen überstanden haben. Die Frage über Herkunft und Wesen dieser Immunstoffe ist unter dem Aufsatz über Choleravibrionen erörtert worden. Ich kann mich deshalb in betreff dieser Punkte hier wesentlich kürzer fassen, indem ich im übrigen hierdurch auf jene Stelle hinweise.

Die neuen Arbeiten über Pathogenität der Typhusbacillen haben zumeist die Immunisierungsfrage im Auge, wodurch sich ihre Besprechung an dieser Stelle rechtfertigt. In der vielfach erörterten Frage, ob es sich bei den Krankheitserscheinungen, welche Tiere nach Impfung mit Typhusbacillen zeigen, um eine Infektion oder um eine Intoxikation handle (I. Jahrgang S. 621) haben sich Pfeiffer und Kolle (136) in Bestätigung der von mehreren Autoren vertretenen, auch unsererseits geteilten Ansicht, dahin erklärt, dass der letale Ausgang auf eine Giftwirkung zurückzuführen sei, hervorgerufen durch die Resorption der toxisch wirkenden Bestandteile der Bakterienzellen. Nach Pfeiffer und Kolle liefern die beim Kontakt mit dem lebenden Gewebe zu Grunde gehenden Bakterien die Giftstoffe. Eine Sekretion der letzteren durch lebende Bakterien findet nach ihrer Auffassung nicht statt. Die Virulenz der Bakterien, d. h. die Fähigkeit derselben, sich im Tierkörper zu vermehren und neue Giftstoffe zu bilden, ist trotzdem für den Ausgang der Infektion von wesentlichem Einfluss.

Über die Virulenz von Typhusbacillen finden sich Angaben in folgenden neueren Arbeiten: Lösener (111) stellte fest, dass aërob gewachsene Kulturen im allgemeinen die gleiche Virulenz wie anaërob gezüchtete zeigen. Müller (124) stellte Untersuchungen darüber an, ob durch höhere Temperaturen, wie sie bei Typhuskranken vorkommen, die Virulenz der Typhusbacillen herabgesetzt werde. Er fand, dass weder die Wachstums-

geschwindigkeit, noch die Virulenz bei einer Temperatur von etwa 40° in irgendwie bemerkbarer Weise beeinflusst würde. Pfeiffer und Kolle (136) prüften die Virulenz einer grösseren Zahl von Typhuskulturen. Am virulentesten erwies sich eine frisch aus der Milz einer Typhusleiche isolierte Kultur. Gleichzeitig beobachteten sie aber auch, dass nicht in jedem Falle frisch isolierte Kulturen so virulent sind. Im allgemeinen soll sich jedoch bei längerer Fortzüchtung im Laboratorium eine Abnahme der Virulenz zeigen. Zur Prüfung der Virulenz der Typhusbacillen benutzten diese Autoren frische Agarkulturen, wovon sie 2 mg in 1 ccm Bouillon aufschwemmten und von dieser Aufschwemmung Meerschweinchen verschiedene Dosen intraperitoneal injizierten. Auf solche Weise konnte die Dosis letalis minima für jede Kultur festgestellt werden. Auch Löffler und Abel (110) fanden die Schwankungen in der Virulenz der Typhuskulturen recht störend für ihre Tierversuche. Die virulenteste, von ihnen beobachtete Typhuskultur tötete in Gaben von 1/50 Öse (eine Öse gleich 1,8 mg) junge Meerschweinchen.

Während Pfeiffer bekanntlich die in den Bacillenleibern enthaltenen Gifte für durchaus spezifisch erklärt, ist Krehl (102) kürzlich nach Versuchen, die er mittels abgetöteter Kulturen (Abtötung durch Chloroform und Erwärmung auf 60 bis 80° C.) anstellte, zu der Auffassung gelangt, dass es sich nicht um spezifische Wirkungen handle. Die beobachteten Symptome (hauptsächlich Temperatursteigerung) konnte er auch mit Eiweisssubstanzen und anderen Körpern, selbst unorganischen Substanzen erzielen. Chantemesse (28) stellte aus Typhuskulturen ein Gift her, welches er zu Immunisierungszwecken benutzte. Aus Cholerakulturen will bekanntlich Ransom (151) ein lösliches Gift gewonnen haben, während das Pfeiffer weder bei Cholera noch bei Typhus gelang. Vielmehr bestätigten Pfeiffer und Kolle (136) auf Grund neuerer Untersuchungen, die früher von Pfeiffer vertretene Ansicht, dass die Gifte in den Bakterienleibern enthalten und schwer von diesen isoliert zu gewinnen seien. Zum Beispiel wurde nicht allein das Filtrat einer mehrtägigen Typhuskultur so gut wie ungiftig gefunden (mit 5 bis 6 ccm liess sich ein 300 g schweres Meerschweinchen nicht erheblich krank machen), sondern auch das Filtrat einer mehrere Wochen alten Typhusbouillonkultur zeigte nur Andeutungen einer solchen Giftwirkung, denn auch hier stellten 5 bis 6 ccm noch nicht die Dosis letalis dar. Dagegen genügten 4 bis 5 mg abgetöteter Bakterienmasse, um 100 g-Meerschweinchen mit intensivem Temperatursturz zu töten (Abtötung der Kultur bei 60° C., bezw. einstündige Einwirkung von Chloroformdämpfen).

In dieser für die Beurteilung der künstlichen Typhus-Immunität von Tieren wichtigen Frage ist mithin eine Übereinstimmung der Auffassungen noch nicht erzielt. Auch die Frage, ob das Serum typhusimmuner Tiere lediglich baktericid oder auch antitoxisch wirke, kann noch nicht als genügend geklärt angesehen werden.

Durch zahlreiche Autoren war festgestellt, dass nach Überstehen einer durch Typhusbacillen ausgelösten Erkrankung die Tiere später imstande waren, mehrfach letale Dosen zu vertragen (I. Jahrg. S. 622). Während diese Versuche früher hauptsächlich an Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen angestellt wurden, hat man inzwischen auch Hunde (97), Ziegen (69), Pferde (28,69) sowie Schafe (28) mit steigenden Dosen gegen die vielfach letale Dosis lebender oder abgetöteter Typhuskulturen immunisiert.

Pfeiffer und Kolle (138) führten prophylaktische Impfungen auch an Menschen durch Einspritzung abgetöteter Typhuskulturen aus, ebenso Wright und Semple (206), welche die Wirksamkeit dieser Versuche bestätigen.

Die Frage, ob die hierdurch erzielte Immunität eine spezifische, d. h. nur gegen Infektion mit Typhusbacillen wirkende sei, wurde auf Grund von Experimenten früher von Sanarelli (166), Cesaris Demel und Orlandi (41), sowie von Hueppe, Salus, Weibel, Metschnikoff und Sobernheim in negativem, von Neisser dagegen in positivem Sinne beantwortet. Auch Weibel, Salus und Fraenkel (Sobernheim) geben die Spezifität jetzt zu (134). Um die Zeit, wo die citierten Untersuchungen angestellt wurden, waren die interessanten Experimente von Pfeiffer und Issaëff (135) noch nicht bekannt, über die erhöhte Resistenz nicht spezifischer Art, die sich nach Einspritzung verschiedener Substanzen, wie Bouillon, Kochsalzlösung u. s. w. mehrere Tage hindurch bei den Versuchstieren zeigen. Erst nach Ablauf von zehn bis vierzehn Tagen bildet sich die spezifische Widerstandsfähigkeit aus, während bis dahin die nicht spezifische Resistenzfähigkeit in der Regel verschwunden ist. Durch diesen Nachweis konnten Pfeiffer und Issaëff die Behauptungen Kleins (94), dass die Typhusimmunität nicht spezifischer Natur wäre, zurückweisen. Inzwischen haben R. Pfeiffer (132), Dunbar (49), Funk (70), Löffler, sowie Löffler und Abel (110) Versuche veröffentlicht, wonach an der Spezifität der nach Typhusinfektion entstehenden Immunstoffe nicht mehr zu zweifeln ist. Sie wirken nur gegen die Bacillen, durch welche die Infektion erfolgte, nicht aber gegen fremde Mikroorganismen. Allerdings ist hier zu berücksichtigen, dass Löffler und Abel (110) fanden, dass das Typhusserum gegen Bacterium coli doppelt so wirksam war, als normales Serum. Dagegen wirkte z. B. Diphtherieserum nicht stärker auf Typhusbacillen ein als normales Serum. Löffler und Abel führen diese Thatsachen auf die verwandtschaftlichen Beziehungen dieser Bakterien zu einander zurück. Zu einer ähnlichen Auffassung über den Ausdruck der verwandtschaftlichen Beziehungen bei der Immunität ist auch Gruber gelangt (l. c.). Nachdem nunmehr als erwiesen angesehen werden kann, dass der Typhus als ein Vergiftungsprozess aufzufassen ist, liegt die Voraussetzung nahe, dass die Immunstoffe, die sich im Körper der vorbehandelten Tiere bilden, Gegengifte seien, also Stoffe, welche das Typhusgift neutralisieren, analog den Tetanus- und Diphtherieantitoxinen. Für die

Cholera glaubten Ransom und Behring die Richtigkeit einer solchen Auffassung bewiesen zu haben. Pfeiffer (131) hat jedoch zunächst für die Typhus- und später für die Choleraimmunität gezeigt, dass Antitoxine nicht nachweisbar sind. Mit hochwertigem Immunserum lässt sich gegen das in abgetöteten Kulturen enthaltene Gift kein höherer Schutz erzielen als mit normalem Serum. Diese Auffassung ist von Pfeiffer und Kolle (136), Löffler und Abel (110), Gruber (72) und Funck (69) auf Grund weiterer Untersuchungen bestätigt worden. Löffler und Abel (110) erreichten durch mehrfache kurz aufeinanderfolgende Infektion (forcierte Immunisierungsmethode), dass die Versuchstiere innerhalb 48 Stunden die 97fache letale Dosis lebender Kultur vertrugen. Da von vornherein 200mal soviel von der abgetöteten Kultur erforderlich war, als von der lebenden, um dieselben Tiere zu töten, so kann auch dieses Ergebnis nicht als eine antitoxische Wirkung angesehen werden.

Löffler (109) und Löffler und Abel (110) machten die sehr interessante Beobachtung, dass gelegentlich geringere Serummengen die infizierten Tiere schützen, grössere Mengen desselben Serums aber gegen die gleiche Menge des Infektionsstoffes ohne Wirkung sind. Sie schliessen daraus, dass eine unbekannte Eigenschaft des Serums vorliege, welche ein Multiplum der Schutzkraft paralysiere.

Pfeiffersche Reaktion. Bekanntlich wies Pfeiffer (133) nach, dass das Blutserum gegen Typhus immunisierter Tiere bei gleichzeitiger Einspritzung mit lebender Kultur die Typhusbacillen in Kügelchen verwandelt und auflöst, ebenso wie Pfeiffer und Issaëff es zuerst bei den Choleravibrionen beobachtet haben. Dunbar (49) hat diese Thatsache durch Versuche bestätigt, die schon vor dem Erscheinen der Arbeit Pfeiffers abgeschlossen waren. Später haben auch Löffler (109), sowie Löffler und und Abel (110) ähnliche Versuche veröffentlicht. Alle genannten Autoren stimmen darin überein, dass durch das Serum typhusimmuner Tiere nur Typhusbacillen beeinflusst werden, fremde Bakterien dagegen vollständig indifferent sind. Der Schutz vorbehandelter Tiere liegt mithin in ihrer Fähigkeit die lebenden Bakterien alsbald abzutöten und dadurch eine vermehrte Giftbildung hintanzuhalten. Auch Chantemesse (24) hält die Pfeiffersche Reaktion für streng spezifisch. Klein (96) dagegen hat acht Typhuskulturen geprüft und gefunden, dass drei davon negativ, ein Coli communis dagegen positiv reagierte. Er verwendete $^1/_2$ ccm Serum, während man bekanntlich weit geringere Dosen bei solchen Versuchen anzuwenden hat.

In betreff der theoretischen Erörterung über die Herkunft und das Wesen der Immunstoffe verweise ich auf das Kapitel über Cholera und auf die nachgenannten Arbeiten: Metschnikoff (119), Pfeiffer (131, 133), Pfeiffer und Kolle (136), Gruber (72), Achard und Bensaude (2), Dieulafoy (44). Metschnikoff glaubte bekanntlich früher, dass die Im-

munität dadurch zum Ausdruck käme, dass die Leukocyten in einen Reizzustand versetzt würden, der sich spezifisch nur gegen diejenigen Bakterien äussere, durch welche immunisiert worden war. Wenn man Tieren lebende Typhusbacillen und Immunserum einspritzt, nach Auflösung der Bacillen einen Tropfen Serum aus der Bauchhöhle entnimmt, mit lebenden Typhusbacillen infiziert und im hängenden Tropfen betrachtet, kann man beobachten, dass die Typhusbacillen in der noch leukocytenfreien Flüssigkeit dem Auflösungsprozesse unterliegen. Dieser Versuch gelingt nach Bordet auch, wenn man Immunserum mit normalem Serum mischt und mit Typhusbacillen impft. Wenn hierdurch die Möglichkeit des Zugrundegehens der Bakterien ausserhalb von Leukocyten auch nachgewiesen ist, so wird doch nicht jeder Zusammenhang mit den Leukocyten geleugnet, vielmehr fasst man vielfach die Immunstoffe als Sekretionsprodukte derselben auf. So vertritt Hahn (79) den Standpunkt, dass es sich nicht um Zerfallsprodukte der Leukocyten handle, wie von einer Seite angenommen worden war, sondern um Sekretionsprodukte derselben, welche sie noch lebend absondern. Auch andere Körperzellen können seiner Auffassung nach wenigstens zum Teil bei der Absonderung dieser Immunstoffe mitwirken.

Da im Reagensglase wohl, wie wir noch sehen werden, eine Beeinflussung der Typhusbacillen durch Immunserum erfolgt, nicht aber dieser Auflösungsprozess, die Pfeiffersche Reaktion, so gelangte Pfeiffer zu der Auffassung, dass die hierbei wirksamen Substanzen nicht in dem Serum fertig gebildet vorhanden seien, sondern erst durch den Reiz der Bakterien gebildet würden. Er hatte dabei die Fermentwirkungen vor Augen, wodurch inaktive Substanzen des Serums in die spezifisch wirksame aktive Form übergeführt würden (134). Man kann sogar durch einstündiges Erwärmen auf 60° C. das Typhusserum für den Reagensglasversuch ganz inaktiv machen, es entfaltet dann trotzdem noch im Tierkörper die gleichen baktericiden Eigenschaften, wie das nicht erwärmte Serum (136). C. Fraenkel (64) meint deshalb, man sollte nicht von „baktericidem Serum“, sondern von „lysogenem Serum“ sprechen.

Die Verwertbarkeit der Pfeifferschen Immunreaktion für die bakteriologische Differentialdiagnose bei Typhus kann nunmehr als erwiesen angesehen werden. Wenigstens wird man Kulturen, die danach negativ reagieren, als den Typhusbacillen nicht zugehörig ansehen dürfen. In betreff der positiven Befunde wird man sich vorläufig noch einige Reserve aufzuerlegen haben. Namentlich ist das bei wenig virulenten Kulturen der Fall. Lösener (112) hat, wie wir weiter oben gesehen haben, bei Kulturen, die aus Erde und aus Leitungswasser isoliert waren und sich nicht nur in morphologischer und kultureller Beziehung, sondern auch nach der Pfeifferschen Reaktion wie Typhus verhielten, doch nicht eine Zugehörigkeit zu diesen mit völliger Sicherheit annehmen zu dürfen geglaubt. Sanarelli (167)

will die Spezifität der Pfeifferschen Reaktion überhaupt nicht anerkennen, er glaubt vielmehr, dass das Serum eines gegen Typhus immunisierten Tieres auch gegen Cholera schütze, ein Resultat, das mit Sicherheit auf Versuchsfehler zurückzuführen ist.

Die Ausbildung einer vereinfachten Methodik für die Serodiagnostik haben wir Gruber und Durham zu verdanken (72, 74).

Nachdem Charrin und Roger (29) im Jahre 1889 darauf aufmerksam gemacht hatten, dass der Bacillus pyocyaneus, welcher normales Blutserum durch sein Wachstum gleichmässig trübt, in Form von Häufchen zu Boden fällt, sobald man ihn in das Blutserum von Tieren bringt, die gegen den Pyocyanus immunisiert waren, und Metschnikoff (117) diese Erscheinung für den Pyocyanus bestätigt, wie auch für den Vibrio Metschnikowii, sowie den Pneumokokkus nachgewiesen hatte, glaubte Metschnikoff diesem Phänomen eine allgemeine Bedeutung beimessen zu müssen. Der Nachweis, dass die Kokkobacillen der Pneumoenteritis der Schweine sich anderes verhielten, lenkte ihn (118) jedoch von der Auffassung ab, als ob der erwähnten Reaktion eine bedeutende Rolle in der erworbenen Immunität zukäme. Bordet (14) konstatierte später, dass nicht nur die im Blutserum gegen Choleraperitonitis geschützter Tiere aufgewachsenen, sondern auch frische Choleravibrionen, in solches Blutserum übertragen, sich nach kurzer Zeit zu Klumpen vereinigen und auf den Boden der Gefässe fallen. Issaëff und Ivanoff (91) beobachteten beim Vibrio Ivanoff die erwähnte Reaktion, Pfeiffer (133) beim Choleravibrio.

Gruber und Durham massen dieser Reaktion grössere praktische Bedeutung bei und unterzogen dieselbe einer eingehenden Untersuchung. Es bilden sich in der aufangs diffus getrübten Bouillonkultur der Typhusbacillen ebenso wie bei den erwähnten Bakterienarten Flöckchen, welche unter Klärung der Flüssigkeit zu Boden sinken, sobald man derselben eine gewisse Menge Blutserum von Tieren zufügt, welche gegen die gleiche Bakterienart immunisiert worden waren. Dieser Vorgang beruht darauf, dass die Bacillen unbeweglich werden und sich zu dichten Haufen zusammenballen. Den wesentlichen Vorgang glaubten Gruber und Durham darauf zurückführen zu sollen, dass die Hüllen der Bakterienleiber durch eine spezifisch wirkende Substanz, die sie Agglutinine nannten, zur Quellung gebracht und klebrig gemacht wurden, wodurch den im Tierkörper und im Blutserum stets vorhandenen Alexinen der Zutritt zum Zellinhalt der Bakterien ermöglicht würde. Jede Bakterienart soll nach Gruber besondere Agglutinine besitzen, die nur gegen die eigene Art zur Geltung kommen. Nicht nur das in Frage stehende Phänomen, sondern auch die Pfeiffersche Reaktion soll sich nach Gruber durch solche Agglutinin- nebst Alexinwirkung erklären. Eine strenge Spezifität dieser Reaktion erkennt Gruber nicht an, vielmehr nimmt er eine gewisse Wirkungsgrenze für jede Gruppe von Bakterien an. Es

wurde aber schon dargelegt, dass die Annahme eines Zusammenhanges zwischen den Pfeifferschen lysogenen Stoffen und den Gruberschen agglutinierenden, durch Versuche von Pfeiffer und Kolle (137) als unhaltbar nachgewiesen ist. Man kann die agglutinierenden Eigenschaften zerstören, ohne die lysogenen zu beeinflussen. Sobernheim (177) glaubt den Unterschied zwischen den hier in Frage kommenden Substanzen dadurch nachweisen zu können, dass bei einer starken Verdünnung des Immunserums in Bouillon, bei der die baktericiden Fähigkeiten vollständig zum Verschwinden gebracht werden, dennoch ein durch die agglutinierenden Stoffe hervorgerufenes sehr eigentümliches Wachstum in Form von Bakterienhaufen eintritt. Pfeiffer und Kolle (137) sind im Gegensatz zu Gruber und Durham der Auffassung, dass die Agglutination, für welche sie den Namen Paralysinwirkung vorschlagen, ein streng spezifischer Vorgang sei. Das von Gruber und Durham hervorgehobene Klebrigwerden der Bakterienhüllen konnten sie nicht beobachten.

Die Verwertbarkeit der fraglichen Reaktion für differentialdiagnostische Zwecke leugnet übrigens Gruber nicht. Er glaubt vielmehr, dass wenn auch kein qualitativer, so doch ein genügender quantitativer Unterschied bei den verschiedenen Bakterienarten zu Tage träte.

Auch normales Serum wirkt auf manche Kulturen agglutinierend, wie Gruber und Durham schon hervorgehoben haben, und zwar spielt die Virulenz der Kulturen, wie auch Pfeiffer und Kolle betont haben, dabei eine nicht unwesentliche Rolle. Die Beobachtung dieser Thatsache hat mich veranlasst, Versuche, die ich schon im Jahre 1894 in derselben Richtung angestellt habe, wieder fallen zu lassen, indem ich die Beurteilung der Reaktion für zu schwierig und unsicher hielt, um ihr eine differentialdiagnostische Bedeutung beimessen zu können. Bei später wieder aufgenommenen Untersuchungen habe ich allerdings eingesehen, dass die Verwendbarkeit bei Beobachtung gewisser Kautelen ausser Frage steht. Doch muss man angesichts der vielseitigen Kautelen, die diese Reaktion erfordert, darauf gefasst sein, dass bei allgemeiner Anwendung in der Praxis viele fehlerhafte Beobachtungen vorkommen werden.

Gruber und Pfeiffer hatten die besprochenen Reaktionen hauptsächlich zur Identifizierung bestimmter Bakterienarten verwendet. Pfeiffer stellte auch fest, dass das Blutserum von Typhuskranken dieselben Reaktionen gab, wie dasjenige typhusimmunisierter Tiere. Für die Cholera hatte R. Pfeiffer und für den Typhus hatten R. Pfeiffer und Kolle (99) schon vor Jahren auf die Möglichkeit der Verwendung der spezifischen Blutveränderung zur nachträglichen Diagnose einer Krankheit hingewiesen. Widal (191) benutzte die Agglutininreaktion dagegen, um die klinische Typhusdiagnose zu stützen und zwar nicht etwa zur Identifizierung der isolierten Erreger, sondern durch den Nachweis, dass das Serum der fraglichen Kranken die

Reaktion giebt. Die anscheinend leichte Ausführbarkeit dieser Methode führte alsbald zu einer ungemein ausgedehnten Anwendung derselben und Bestätigung der Widalschen Angaben. Von einer Seite wurde vorgeschlagen, die Reaktion Gruber-Widalsche Reaktion zu nennen, wogegen Widal (194) alsbald Einspruch erhoben hat und zwar weist er darauf hin, dass es lediglich sein Verdienst sei, nachgewiesen zu haben, dass diese Reaktion nicht, wie Pfeiffer angenommen hatte, eine Immunitätsreaktion, sondern vielmehr eine Infektionsreaktion sei. Wright und Semple (207) halten dagegen die Reaktion für eine Immunitäts-, nicht für eine Infektionsreaktion. Ebenso Grünbaum (76).

Pfeiffer hat wiederholt dargelegt, dass die spezifische Typhusreaktion bei Tieren 10 bis 14 Tage nach der Infektion ausgeprägt ist, bei Menschen hat Kolle (99) das nachgewiesen. Beim Typhus beträgt die Inkubationsdauer mehr als zwei Wochen, mithin wird die Erkrankung erst um so viel später nach der Infektion offenkundig. Man sollte also erwarten, dass die Agglutininreaktion eventuell schon am ersten sogenannten Erkrankungstage positiv ausfallen müsste. Das thut sie aber nicht immer. Widal (193) beobachtete einen Fall wo die Reaktion am sechsten Tage noch fehlte. Hiernach scheint nun der Begriff Infektionsreaktion, wenigstens für den Typhus, ein etwas gezwungener zu sein. Da man nicht immer alle die Namen derjenigen aufführen kann, welche die mühevollen grundlegenden Arbeiten für die in Frage stehende Reaktion ausgeführt haben, so wird man am besten thun, das Verfahren einfach als Serodiagnostik zu bezeichnen.

In betreff des Zeitpunktes, wo die Reaktion eintritt, ist zu verzeichnen, dass Dieulafoy (43) am 6. Tage, Achard (1) am 8. Tage, Widal (193) einmal am 5. und mehrmals am 8. Tage nach der Erkrankung positive Reaktion erhielten. Chantemesse (27) fand eine positive Reaktion vom 9. Tage bis zur Rekonvaleszenz. Breuer (15) fand sie am 6. Tage einmal negativ und erst später bei einem Recidiv positiv. Während Courmont (35) behauptet, dass das Fehlen der Reaktion am 8. bis 10. Tage Typhus mit Sicherheit ausschliesst, konnte Kolle (99) — auf dessen Untersuchungen zweifellos mehr Wert zu legen ist, als auf die meisten der früheren, weil er alle erforderlichen Kautelen berücksichtigt hat, — in 2 sicheren Fällen die Agglutininwirkung am 5. und 6. Tage nicht nachweisen, vielmehr stellte sich dieselbe bei beiden Fällen erst im Verlauf der 3. Woche ein (16 bis 17 Tage vom Beginn des Fiebers gerechnet). Diese Befunde bestätigen meine Annahme, dass eine grössere Anzahl der erwähnten positiven Reaktionen als zweifelhaft anzunehmen sind wegen der angewandten nachweislich unzureichenden Methodik.

In einem Falle wollen Widal und Sicard (196) sieben Jahre nach Überstehen eines Typhus noch positive Reaktionen gefunden haben. Dieser Befund steht in Widerspruch mit allen übrigen bisherigen Erfahrungen über die Dauer

der Reaktionsfähigkeit. Widal (194) fand die Reaktion in einem anderen Falle nach 6 Monaten noch positiv. Breuer (15) erhielt am 17. Tage und $3^1/_2$ Wochen nach Entfieberung in zwei Fällen negativen Ausfall der Reaktion. Haedke (78) untersuchte einen Fall 11 Jahre nach überstandenem Typhus und erhielt negative Reaktion. C. Fraenkel (64) untersuchte 18 Rekonvalescenten. Einige davon reagierten nur bei Anwendung grösserer Serummengen positiv. In 5 Fällen fiel die Reaktion bis zur 5. Woche nach Entfieberung positiv aus, in der 6. bis 7. Woche der Rekonvalescenz war sie 4mal negativ. Du Mesnil de Rochemont (115) fand ein Jahr nach Überstehen von Typhus bei 2 untersuchten Fällen eine negative Reaktion, in der 3. bis 7. Woche der Rekonvalescenz hatte er positive Befunde. Da dieser Autor auf die erforderliche Verdünnung des Serums Rücksicht genommen hatte, so ist seinen Untersuchungen mehr Wert beizumessen, als denjenigen unter den vorhergenannten, welche positive Befunde lange nach Überstehung von Typhus verzeichnen. R. Pfeiffer (99) hat eine Reihe von Typhusrekonvalescenten in der 2. bis 4. Woche nach Entfieberung untersucht und bei einigen die Serumreaktion vermisst, dagegen die Pfeiffersche Reaktion (spezifische baktericide Schutzkraft) um dieselbe Zeit noch bei diesen Fällen nachweisen können. Courmont (35) will bei 44 nach eingetretener Heilung untersuchten Fällen 32mal eine deutliche, 5mal eine schwache und 7mal eine negative Reaktion erhalten haben. Comba (31) fand die Reaktion bei 13 Typhusfällen stets positiv, bei allen fremden Krankheiten stets negativ. Bacterium coli reagierte zuweilen ähnlich, aber nicht so ausgesprochen. Neisser (125) erhielt in 25 Typhusfällen stets positive, bei 25 fremden Krankheiten stets negative Reaktion. In einem Falle trat allerdings auch hier Körnung auf, welche sich aber deutlich von einer wirklich positiven Reaktion unterschied. Er wählt die Serumverdünnungen niemals höher als 1 zu 10 und hält die Reaktion im hängenden Tropfen nur dann für positiv, wenn sofort vollkommener Stillstand eintritt. Delépine (40) hat 90 Fälle untersucht und findet die Reaktion absolut beweiskräftig. Mackenzie (114) untersuchte 61 Typhusfälle und erzielte hierbei in 57 Fällen positive Befunde. Bei 21 fremden Krankheiten blieb die Reaktion aus.

Über die Methodik der Blutentnahme und Untersuchung ist zu berichten, dass Widal durch einen Einstich in die Fingerkuppe, durch Aderlass oder auch durch Schröpfköpfe die erforderliche Blutmenge gewann. Er brachte es in Reagensgläsern zur Gerinnung und verwendete das ausgepresste Serum. Für die sogenannte mikroskopische Reaktion nahm er einen Tropfen Typhusbouillonkultur oder frisch bereitete Aufschwemmung junger Agartyphuskultur und betrachtete das Präparat nach Zusatz einer geringen Menge Serum im hängenden Tropfen. Die Stäbchen erscheinen beim positiven Ausfall der Reaktion unbeweglich und zu dichten Klumpen zusammengeballt. Für die Reagensglasreaktion verwendete Widal

mehrere Tropfen des erwähnten Serums, welche er in ein Gläschen steriler Bouillon brachte, die er mit Typhusbacillen beimpfte. Auch entwickelte Bouillonkulturen fand er brauchbar für die Reaktion. Innerhalb weniger Stunden setzten sich dann unter Klärung der Flüssigkeit die Bakterien in dichten Flocken zu Boden. Steht wenig Blut zur Verfügung, so soll ein Tropfen Blut zu 10 Tropfen Bouillon zugesetzt werden, ist mehr Blut disponibel, so soll man nach Widal 8 Tropfen davon auf 4 ccm Bouillon verwenden (1:10). Gruber benutzte das Serum in 16facher Verdünnung. Haedke (78) schlägt geradezu vor, man solle unter eine Verdünnung von 1:10 nicht heruntergehen, weil bei geringerer Konzentration die Reaktion ausbleiben kann. Du Mesnil de Rochemont (115) hält es mit Recht für erforderlich, dass man stets eine Skala verschiedener Verdünnungen anwendet, da bei Konzentrationen von mehr als 1:25 häufig schon nicht spezifische Einflüsse des Serums sich geltend machen. Stern (179) wies ebenfalls darauf hin, dass für jede Kultur das anwendbare Verdünnungsverhältnis erst durch Versuche festzustellen sei. Vorher hatte schon Gruber (73) darauf aufmerksam gemacht, dass man die nicht spezifisch agglutinierende Wirkung des normalen Serums durch entsprechende Verdünnung auszuschliessen habe. Auch Scheffer (171) hat diesen Punkt berücksichtigt. Beco (185) erhielt verschiedene Resultate, je nachdem er Aufschwemmungen oder 24stündige Bouillonkulturen verwendete. Er empfiehlt deshalb die Reaktion stets, sowohl mit 24stündiger Kultur als auch mit frisch bereiteten Aufschwemmungen, anzustellen. Neisser (125) entnahm das Blut aus der Fingerkuppe mittels Lanzette und centrifugierte, wenn nötig. Wright (204) saugt das Blut in Glasröhrchen auf, entnimmt das Serum daraus mittels Kapillare und verwendet Kochsalzlösung zur Verdünnung.

Widal (193) hat auch die Verwendbarkeit des Urins zur Agglutininreaktion versucht, jedoch gefunden, dass sie von einem Tage zum anderen schwankt und dass gelegentlich auch Urin von gesunden Personen agglutinierend auf Typhusbacillen wirkt.

Widal und Sicard (196) trockneten das Blut auf Schwämmchen an, um es später mit Bouillon wieder aufzulösen. Dieselben Autoren (198) fanden eingetrocknetes und nach 4 Monaten wieder aufgeweichtes Blut in einer Verdünnung von 1:12, bezw. 1:15 noch wirksam. Johnston und Mc. Taggart (198) haben diese Antrocknungsmethode vorher schon in grossem Umfange angewendet und zwar wurde das Typhusblut von ihnen an Papier angetrocknet, um so an Laboratorien eingesandt zu werden. Nach 6 Monaten erwiesen sich die Papierproben noch wirksam. Auch Pfuhl (143) hält die Eintrocknung der Blutproben zwecks Einsendung an Laboratorien für zulässig Ebenso verwendet Pick (144) eingetrocknetes Blut zur Diagnose. Mackenzie (114) trocknete ebenfalls das Blut auf Papier ein. Johnston (90) stellte fest, dass das getrocknete Blut zahlreicher gesunder Personen

zur Agglutinierung führte, während das getrocknete Serum diese Pseudoreaktion nicht gab.

Achard und Bensaude (2) benutzten das ganze Blut zur Anstellung der Reaktion. Auch C. Fraenkel (64) gab an, dass man auch das ganze Blut vor Auspressung des Serums mit der Typhusbouillonkultur mischen könne, da die Blutkörperchen rasch zu Boden sänken und die Reaktion dann ohne Störung erfolge. Lichtheim (108) hält die Reaktion bei Anwendung vollen Blutes für weniger übersichtlich. Haedke (78) centrifugierte das Blut. Pfuhl (143) verdünnt das volle Blut mit 10 Teilen sterilen Wassers. Ein Teil der nach Absetzen der Blutkörperchen erhaltenen Flüssigkeit wird dann noch mit einem Teil Bouillon verdünnt.

Breuer (15) entnahm das Blut aus der Medianvene mittels Pravazscher Nadel, welche peripher eingestochen wurde. Grünbaum (75) entnahm das Blut aus dem Ohrläppchen oder Finger mittels u-förmiger Kapillaren, auch er centrifugierte es.

In betreff der Untersuchung selbst wäre zu erwähnen, dass nach Fraenkels Auffassung das mikroskopische Bild die schärfste und feinste Form der Reaktion darstelle und unter Umständen noch zur Geltung komme, wo sie im Reagensglase nicht nachweisbar ist. Catrin (23) lässt zu einem Tropfen Kultur auf dem Deckglase einen Tropfen Serum hinzufliessen und betrachtet nicht mit Ölimmersion, sondern mit starkem Trockensystem. Haedke (78) hält die mikroskopische Reaktion für weniger zuverlässig, weil sie häufiger ein positives Ergebnis vortäuschte. Scheffer (171) hält die mikroskopische Probe ebenfalls für weniger sicher als die makroskopische. Fraenkel (64) sah bei Verwendung frisch gemischter Kulturen im Reagensglase schon nach 12 bis 14 Stunden die Reaktion am ausgezeichnetsten, nach 24 Stunden waren feinere Unterschiede schon verwischt. Bei Verwendung fertiger Kulturen erfolgt innerhalb weniger Stunden oder gar Minuten Klärung der vorher trüben Flüssigkeit.

Zur Frage, welche Flüssigkeiten des erkrankten Organismus die Reaktion geben, ist zu berichten, dass Widal und Sicard (197) im Pleuraexsudat eines Typhuskranken, welches sich schnell entwickelt hatte, eine negative Reaktion erhielten, ebenso Du Mesnil de Rochemont (115), Widal und Sicard (197) dreimal. Bei Exsudaten dagegen, die sich langsam entwickelt hatten, erhielten sie dreimal eine positive Reaktion. Auch das Serum von Zugpflasterbläschen giebt nach Widal und Sicard (196) und Dieulafoy (44) die Reaktion. Courmont (34) untersuchte bei sieben Typhusleichen Herzblut, Milz, Schilddrüse, Ovarien und Blut. Überall erhielt er positive Reaktion, Leber- und Gallenflüssigkeit wirkten zehnfach schwächer. Arloing (4), sowie Achard und Bensaude (2) erhielten mit Milch eine positive Reaktion; Dieulafoy (44) ist der Auffassung, dass die wirksamen Substanzen in der Milch an das Caseïn gebunden seien. Auch

Thränen sollen nach Achard und Bensaude (2) positive Reaktion ausgelöst haben. Widal und Sicard (197) erhielten ebenfalls mit Thränen einmal eine positive Reaktion. Wurde reichlicher Thränenfluss durch Ammoniak hervorgerufen, so fiel die Reaktion negativ aus. Speichel reagierte nach Achard und Bensaude (2) negativ. Magensaft und Galle gaben nach Achard und Bensaude die Reaktion nicht. Diese Autoren stellten fest, dass die wirksame Substanz den Dialysator passiert. Manche tierische Membranen halten sie jedoch unter Umständen infolge elektiver Wirkung zurück. Nach Dieulafoy sind die wirksamen Substanzen im Globulin und in den fibrinogenen Substanzen vorhanden. Interessant ist auch die Mitteilung von Mossé (122), wonach bei normaler Placenta das Blut zweier von typhuskranken Müttern geborener Kinder eine positive Reaktion ergeben haben soll.

Sollten sich bei Beobachtung aller erforderlichen Kautelen weitere Fälle wie der mitgeteilte von Widal und Sicard beobachtete (zweifelhafte) finden, wonach die Reaktion noch Jahre nach Überstehen des Typhus eintreten könnte, so würde man bei positivem Ausfall der Reaktion damit zu rechnen haben, dass diese nicht auf die augenblickliche Erkrankung, sondern auf einen längst überwundenen Typhus zurückzuführen wäre, der möglicherweise ohne offenbare Symptome verlaufen sein konnte. Lichtheim (108) hat bei Personen, die früher Typhus überstanden haben, eine positive Reaktion nicht erhalten, er weist aber auf die Möglichkeit dieser Fehlerquelle hin.

Die Ausserachtlassung der Bedeutung der Virulenz der Bakterien für den Ausfall der Reaktion lässt die meisten der bisher über die Serodiagnostik publizierten Arbeiten als völlig wertlos erscheinen. Darauf, dass normales Serum ebenfalls gelegentlich eine ähnliche Reaktion hervorzurufen vermag, haben Gruber und Durham (72) und Kolle (99) aufmerksam gemacht. Normales Serum kann im Verhältnis von 1:10 oder 1:15, bei manchen Kulturen sogar in noch stärkerer Verdünnung eine Typhusreaktion vortäuschen. Auch Achard und Bensaude (3) wiesen schon darauf hin, dass verschiedene Typhuskulturen sich verschieden gegen Typhusserum verhalten. Selbst geeignete Kulturen können eventuell durch ungünstige Nährböden so verändert werden, dass sie auch bei nicht spezifischem Serum eine spezifische Reaktion vortäuschen (Kolle [99]). Du Mesnil de Rochemont (115) verwendet 5 bis 8 Stunden alte Kulturen. Widal und Sicard (199) fanden, dass selbst durch Formalin abgetötete Kulturen noch die spezifische Reaktion bis nach 5 Monaten nach der Abtötung gaben. Sie empfehlen deshalb auf solche Weise konservierte brauchbare, nicht mehr infektionsfähige Kulturen vorrätig zu halten. Dass nur lebensfrische, lebhaft bewegliche, auf geeigneten Nährböden gewachsene Kulturen brauchbar sind, hatte Breuer (15) erkannt. Ebenso Rénon (156) und Robertson (159). Kolle (99) weist darauf hin, dass manche Kulturen bis hundertfach so stark beeinflusst

werden, als andere. Achard und Bensaude (3) hatten geglaubt, dass auch das Bacterium coli durch Typhusserum beeinflusst werde. Sie haben drei solcher Kulturen beobachtet, welche positiv reagierten. Fraenkel (64) konnte durch seine Versuche dies nicht bestätigt finden.

Trotz der bislang fast durchweg unzureichenden Versuchsanordnung sind die äusserst zahlreichen Untersuchungen bei gesunden Personen und bei fremden Krankheiten zum grössten Teile negativ ausgefallen. So hatten in derartigen Fällen stets negative Resultate Widal (191, 192), Dieulafoy (43), Courmont (33), Widal und Sicard (196), Sabrazès und Hugon (165), Fraenkel (64) und Pick (144). Bei Rheumatismus haben Widal und Sicard (196) allerdings einmal eine gruppenförmige Anhäufung der Typhusbacillen beobachtet. Achard und Bensaude (3) beobachteten bei typhusähnlichen Erkrankungen (Paratyphoid) eine Reaktion auf einige, nicht aber auf alle ihrer Typhuskulturen. Jez (89) hatte eine positive Reaktion bei einem an tuberkulöser Meningitis Leidenden, ebenso bei mehreren gesunden Personen. Ferrand (57) will bei einer Streptokokken-Septicämie positive Reaktion erhalten haben. Du Mesnil de Rochemont (115) und andere erklären, dass diese Befunde mit grosser Wahrscheinlichkeit auf Versuchsfehler zurückzuführen seien. Breuer (15) beobachtete fünfmal gelegentlich seiner Untersuchungen eine Einwirkung nicht typhösen Blutes auf Typhusbacillen, die er Pseudoreaktion nannte. Haedke (78) hat eine solche Reaktion einmal gesehen. Auch Widal (195) hat in einer seiner späteren Arbeiten darauf aufmerksam gemacht, dass man auf das Vorkommen solcher Reaktionen, welche leicht zu Verwechslungen Veranlassung geben können, Rücksicht zu nehmen habe und seine Kulturen genau kennen müsse. Wäre hierauf zeitiger hingewiesen worden, wie dies auf Grund der vorliegenden Litteratur über die Vorgeschichte dieser Reaktion möglich und erforderlich gewesen wäre, so wäre voraussichtlich eine grössere Reihe von Untersuchungen unterblieben, die jetzt nur geeignet sind zur Verwirrung Anlass zu geben.

Folgende Beobachtung von C. Fraenkel (64) ist geeignet die Bedeutung zu zeigen, welche die fragliche Reaktion für epidemiologische Studien gewinnen kann. Der Ausgangsherd einer Typhusepidemie, der mit Wahrscheinlichkeit auf zwei Erkrankungen zurückgeführt wurde, welche nicht mit Sicherheit als Typhus erkannt waren, wurde zweifellos festgestellt durch den Nachweis, dass beide Personen eine positive Agglutininreaktion gaben, demnach Typhus überstanden hatten. Bei negativem Ausfall solcher Prüfungen wäre allerdings zu berücksichtigen, dass Kolle (99) bei zwei Typhusfällen in der zweiten bezw. vierten Woche der Rekonvalescenz eine spezifische Paralysinwirkung in vitro nicht nachweisen konnte. In beiden Fällen fiel dagegen die Pfeiffersche Reaktion positiv aus, so dass sie in solchen Fällen als Ersatz heranzuziehen wäre.

Weder Breuer (15) noch Fraenkel (64) und Scheffer (171) konnten eine Beziehung zwischen der Stärke der Agglutininreaktion und der Schwere der Erkrankung beobachten. Diese Auffassung hatte auch Widal (194) vertreten. Catrin (23) ist geneigt zu glauben, dass die Prognose um so günstiger wäre, je später und schwächer die Reaktion aufträte. Zu derselben Auffassung neigte Du Mesnil de Rochemont (115). Auch Craig (36) glaubt, dass mildere Fälle eine schwächere Reaktion geben als schwerere. Widal und Sicard (200) haben auch schwerere Fälle mit leichter Reaktion beobachtet und fanden dadurch ihre frühere Annahme bestätigt, dass die Schwere des Falles in einer Beziehung zur Stärke der Reaktion nicht stände. Letztere soll auch nach diesen Autoren während des Krankheitsverlaufes zu verschiedenen Zeiten von verschiedener Intensität sein. Jemna glaubt (87) nachgewiesen zu haben, dass die Reaktion am stärksten sei bei hohem Fieber, am schwächsten bei niedrigen Temperaturen. Grünbaum (76) meint, man könne den Grad der Immunität nach der Stärke der Agglutinierung bemessen. Auch Kolle (99) vertritt die Ansicht, dass sich die spezifische Serumwirkung während der Rekonvalescenz steigere.

Mit der Verwendung der Typhusantikörper zu Heilzwecken haben sich die folgenden Autoren beschäftigt: Klemperer und Levy (97), Beumer und Peiper (10), Börger (12), Cooper (32), Chantemesse (25, 28), Funck (69) und Pope (149). Ein näheres Eingehen auf diese Frage müssen wir uns versagen, weil sie kaum noch im Rahmen unserer Aufgabe liegt. Dasselbe gilt für die Frage über die Behandlung Typhuskranker mit abgetöteten Typhuskulturen (Beumer und Peiper [10], Presser [150]) und mit Pyocyaneuskulturen (Rumpf [163], Presser [150], Rumpf und Wilckens [164]) mit Milch geheilter oder typhusimmunisierter Tiere (Klemperer und Levy [97]).

Über Tierexperimente in dieser Richtung haben Pfeiffer und Kolle (136) und Löffler und Abel (110) berichtet.

b) Ätiologie der Pest.

Von

W. P. Dunbar, Hamburg.

Litteratur.

1. Abel, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 21. S. 497.
2. Aoyama, Mitteilungen der med. Fakultät der kaiserl. japan. Universität zu Tokio. Bd. 3. Nr. 2. 1895.
3. British med. Journal 1897. Nr. 1882. p. 227.
4. British med. Journal 1897. Nr. 1885. p. 422.
5. British med. Journal 1897. Nr. 1886. p. 488.
6. British med. Journal 1897. Nr. 1887. p. 543.
7. Cantlie, The Lancet 1897. Vol. I. p. 4.
8. Childe und Surveyor, Münch. med. Wochenschr. 1896. S. 1123.
9. Deutsche Pestkommission, Deutsche med. Wochenschr. 1897. Nr. 17.
10. Finkelnburg, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege. Bd. 11. S. 219.
11. Hirsch, Vortrag im Verein der Ärzte von West-Berlin. Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1879. S. 85.
12. Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1879. S. 445.
13. Derselbe, Handbuch der historisch geogr. Pathologie. I. Abt. S. 349. Stuttgart 1881.
14. Hoeniger, Der schwarze Tod in Deutschland. Ein Beitrag zur Geschichte des 14. Jahrh. Berlin. Grosser. 1882. Ref. Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege. Bd. 15. S. 131.
15. Janson, Archiv f. wissenschaftl. u. prakt. Tierheilkunde. Bd. 21. S. 451.
16. Kitasato, The Lancet 1894. Vol. II. p. 428.
17. Kolle, Deutsche med. Wochenschr. 1897. S. 146.
18. The Lancet 1894. Vol. II. p. 391.
19. The Lancet 1897. Vol. I. p. 131.
20. Lowson, The Lancet 1894. Vol. II. p. 325.
21. Derselbe, The Lancet 1895. Vol. II. p. 199.
22. Derselbe, Epidemiological Society. 1896. 18. Dec. Ref. Lancet 1897. Vol. I. p. 39.
23. Derselbe, British med. Journal. 1897. p. 237.
24. Derselbe, The Lancet 1897. Vol. I. p. 439.
25. Mahé, Bullet. de l'académie de méd. 1896. p. 414.
26. Netter, La Semaine méd. 1895. Nr. 69.
27. Pagel, Berl. klin. Wochenschr. 1897. S. 129.
28. Roux, Académie de méd. 1897. 26 Janv. Ref. Semaine méd. 1897. p. 27.

29. Virchow, Deutsche med. Wochenschr. 1879. S. 109.
30. Wilm, Hygienische Rundschau. 1897. S. 217.
31. Yersin, Annales de l'institut Pasteur. 1894. p. 662.
32. Derselbe, Annales de l'institut Pasteur. 1897. p. 81.
33. Yersin, Calmette et Borrel, Annales de l'institut Pasteur. 1895. p. 589.
34. Zabolotny, Deutsche med. Wochenschr. 1897. S. 392.
35. Zettnow, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 21. S. 165.

Berücksichtigt man die grosse Ähnlichkeit, welche das klinische Bild der Pest mit demjenigen anderer epidemisch auftretender Krankheiten, nach übereinstimmender Ansicht zahlreicher Autoren, hat, so wird man zugeben müssen, dass es eine schwierige, vielleicht nicht einmal lösbare Aufgabe ist, festzustellen, welche von den im Laufe der Jahrhunderte aufgetretenen Seuchenzügen, die als Pest bezeichnet wurden, dieser thatsächlich zugerechnet werden dürfen. So soll z. B. die atheniensische Seuche vom Jahre 480 vor Christo, welche manche mit Bestimmtheit der Pest zurechnen, nach anderen Autoren als eine Blatternepidemie aufzufassen sein, wieder andere behaupteten, es habe sich um Ergotismus oder Petechialtyphus, Gelbfieber oder auch Beulenpest kompliziert mit Lues etc. gehandelt. (Pagel [27]). Vornehmlich hat die Pest — namentlich die ersten Fälle ausbrechender Epidemien — häufig zu einer Verwechslung mit Petechialtyphus Anlass gegeben. Virchow (29) meinte freilich, dass die Analogie der Pest mit unserem Abdominaltyphus weit grösser wäre, als diejenige mit dem Petechialtyphus. Andere Autoren sind aber soweit gegangen, einen direkten Zusammenhang des Flecktyphus mit der Pest in dem Sinne anzunehmen, dass sich die Pest aus ihm entwickle. So z. B. glauben Colmar, Pariset und andere den Übergang von Typhus in Beulenpest in bestimmten Fällen direkt konstatiert zu haben. Sie bezeichnen diese Fälle als „Pestis fiens". Ludwig Frank und Aubert nannten die Pest den Typhus des Morgenlandes, Murchinson bezeichnete den Typhus als die Pest des Abendlandes.

Noch gelegentlich der im Jahre 1879 drohenden Pestgefahr äusserte sich Botkin in dem Sinne, dass ein gewisser Zusammenhang zwischen Pest und Flecktyphus vorhanden wäre. Er glaubte damals, das Pestgift wäre schon bis nach Russland vorgedrungen, jedoch wegen gewisser unbekannter Bedingungen, die den Peststoff paralysierten, in seiner spezifischen Form nicht aufgetreten, hätte aber den klinischen Verlauf des Fleck- und Unterleibstyphus beeinflusst.

In den „Pesten des Altertums und Mittelalters" muss nach Hirsch (13) der Typhus, namentlich der exanthematische Typhus, eine sehr grosse Rolle gespielt haben. Trotzdem nimmt er (11) als erwiesen an, dass die Pest bereits im dritten Jahrhundert vor unserer Zeitrechnung in Asien und Afrika vorgekommen und im sechsten Jahrhundert zuerst festen Fuss auf europäischem Boden und zwar in Konstantinopel gefasst habe. Hirsch unter-

scheidet eine orientalische und eine indische Pest. Letzterer, meint er, komme als charakteristisches und gefährliches Symptom eine entzündliche Lungenaffektion zu. Diese letztere Form der Pest war es nach Hirsch, welche im 14. Jahrhundert in Europa auftrat und als schwarzer Tod bezeichnet wurde. In einer spätern Zeit dieser Epidemie, als ihr Charakter ein milderer geworden war, bildeten Lymphdrüsenschwellungen das Hauptsymptom und die Lungenerscheinungen traten zurück. Nach Virchow (29) muss man die sogenannte „indische Pest“ wiederum in zwei Dinge zerlegen, nämlich die epidemische und die Pali-Pest, welche sehr oft zu hämorrhagischen Zuständen der Lunge führt und deshalb dem schwarzen Tod an die Seite gestellt wird und zweitens, die endemische Pest. Diese beiden Pesten solle man weder von einander ableiten, noch auch miteinander in Zusammenhang bringen. Die Lungenaffektionen und sonstigen ungewöhnlichen bei der Pest beobachteten Zufälle geben nach Virchow nicht das Recht, diese Fälle von der eigentlichen Pest zu trennen und eine neue Pest daraus zu machen.

Diese skizzenhaften Ausführungen mögen zur Begründung unserer Überzeugung dienen, dass die Geschichte der Pest manche Unklarheiten enthält, welche auf die mangelnde Kenntnis der ätiologischen Verhältnisse zurückzuführen sind und sich deshalb bestenfalls durch Rückschlüsse werden beseitigen lassen auf Grund eingehender Untersuchungen, die noch anzustellen wären an der Hand der inzwischen erhaltenen Aufschlüsse über die Natur und Wirkungsweise des Pesterregers.

Die Erörterung der epidemiologischen Verhältnisse, soweit dieselben im Rahmen unserer Aufgabe liegen, soll deshalb an der Hand der vorliegenden Kenntnisse über das Pestbakterium weiter unten folgen. Nur sei noch folgendes bezüglich der angenommenen Ursprungsherde der Pest voraufgeschickt:

Früher hatte man zumeist geglaubt, dass Mesopotamien die Hauptwiege der Pest wäre, Finkelnburg (10) gelangte zu der Auffassung, dass das nicht ganz zuträfe, dass vielmehr Persisch-Kurdistan ihr Ausgangsherd wäre, von wo sie, namentlich infolge bestimmter, bei den Persern gebräuchlicher Begräbnisriten, nach der Euphratniederung verschleppt würde.

Hirsch (13) meinte, dass in den gebirgigen Distrikten Hindostans ein endemisches Pestgebiet liege, das, wie Planck nachwies, schon viel früher, ehe man noch auf die Krankheit daselbst aufmerksam wurde, den Anfang genommen hat und möglicherweise den Ausgangspunkt für die Pestepidemien in Arabien, Mesopotamien und Persien sowohl, als auch für die Provinz Yunnan gebildet hätte, vielleicht auch zu der unter dem Namen des schwarzen Todes bekannten Epidemie des 14. Jahrhunderts. Vielleicht, meint er, könnten auch im Hochlande von Assyr und von Kurdistan solche endemischen Gebiete liegen. Auch nach Hoenigers (14) Urteil hat man den Ausgangspunkt der Pest in das nordwestliche Gebiet Hindostans zu verlegen. Netter (26) fasst das Ergebnis seiner Studien über die endemischen Gebiete der Pest

kurz dahin zusammen, dass die Pest in Gurhwall am Himalaya, der chinesischen Provinz Yunnan, in Afrika (Tripolis) und den an das Mittelmeer und das schwarze Meer grenzenden Gebieten Asiens endemisch aufgetreten sei. Betreffend Yunnan ist zu erwähnen, dass Yersin (31) behauptet, die Pest wäre dort seit dem Anfang des 18 Jahrhunderts ebensowenig ausgestorben, wie in den persischen und arabischen Herden; Mahé (25) spricht sich vorsichtiger dahin aus, dass die Pest in Yunnan seit mindestens 40 Jahren endemisch herrsche. Auch Netter (26) vermochte sie dort nur bis zum Jahre 1871 zurückzudatieren. Desgenettes, Fodéré, Pariset und Prus schliesslich bezeichnen Ägypten und zwar das Nildelta als die Wiege der Pest.

Über die Ätiologie der Pest war bis in die letzten Jahre hinein so gut wie gar nichts bekannt. In den früheren Erklärungsversuchen für die Ursache der Pest spielten ungewöhnliche, schreckenerregende Naturerscheinungen eine grosse Rolle. Erdbeben, Regenfluten und dadurch bedingte weitreichende Überschwemmungen, Heuschreckenschwärme, Kometen, feurige Kugeln, giftige Nebel etc. wurden von den Chronisten als Vorläufer oder Begleiter der Pest genannt, und von Hecker, sowie manchen Forschern nach ihm, wurde auf sie besonderes Gewicht gelegt. Später wurde die Pest als ein miasmatisches Übel angesehen, dessen Entwickelung durch Wärme und atmosphärische Feuchtigkeit befördert würde. Hirsch (11) bezeichnet die Pest als eine Blutintoxikation. Untersuchungen über die Pestätiologie im modernen wissenschaftlichen Sinne existierten, wie Virchow konstatierte, bis vor wenigen Jahren überhaupt noch nicht.

Die japanische und französische Regierung thaten im Jahre 1894 die ersten Schritte, um diese empfindliche Lücke auszufüllen, indem sie Kommissionen zur Erforschung der Pestätiologie nach der Küste Chinas entsandten, nachdem die Seuche im Frühjahr 1894 auf dem Wege über Kanton und Pakhoi aus Yunnan nach Hongkong gelangt war und dort an Ausbreitung gewonnen hatte. Die japanische Kommission, der Kitasato, ein Schüler R. Kochs, als Bakteriologe angehörte, landete am 12. Juni 1894 in Hongkong; wenige Tage später traf Yersin, der Schule Pasteurs angehörend, als Vertreter der französischen Regierung dort ein. Innerhalb der ersten Tage schon wurde die Aufmerksamkeit Kitasatos (16) auf eine Bakterienart gelenkt, die sich namentlich in den Bubonen Pestkranker überaus zahlreich fand und bei Schwerkranken auch im Blute nachweisbar war. Die weiteren Forschungen überzeugten Kitasato bald, dass er es mit dem Erreger der Pest zu thun habe, eine Auffassung, welche Yersin auf Grund unabhängig ausgeführter Untersuchungen bestätigte.

Während es langjährige Kämpfe gekostet hat, die Anerkennung der ätiologischen Bedeutung des Choleravibrio, des Typhuserregers und des Diphtheriebakteriums zu erringen, hat das Pestbakterium innerhalb kürzester Zeit allgemeine Anerkennung gefunden. Diesen Umstand haben die Entdecker

einerseits den zahlreichen Vorarbeiten zu verdanken, wodurch festgestellt war, dass sich bei normalen Personen und anderen Affektionen ähnliche Bakterien nicht finden. Andererseits kam ihnen zu statten, dass der Pest nicht ausschliesslich Menschen erliegen, wie bei den eben erwähnten Krankheiten, sondern auch gewisse Tiere. Ferner finden sich die Pestbakterien in Gewebsteilen, die normalerweise frei sind von Bakterien, sie können also, weil sie auf allen gebräuchlichen Nährmedien gut gedeihen, mittels der Kochschen Methodik leicht in Reinkultur gewonnen werden. Die Konstanz des Vorkommens ist mithin, angesichts der starken Verbreitung der Pestbakterien im kranken Organismus, leicht nachzuweisen. Tiere erliegen der Impfung mittels Reinkultur und zeigen dasselbe charakteristische pathologisch-anatomische Bild, das sich nach spontaner Erkrankung findet. Schliesslich kamen den Entdeckern die Arbeiten der letzten Jahre über Spezifität der Bakteriengifte und Gegengifte zu statten, sodass Yersin (32) alsbald den Nachweis erbringen konnte, dass man mit dem als Pesterreger angesprochenen Bakterium Tiere zu immunisieren und mit deren Blutserum Pestkranke zu heilen vermag. Kitasato und Yersin haben mithin alle modernen Mittel erschöpft und von vornherein ein Material gesammelt, mittels dessen jeder Einwand gegen die ätiologische Bedeutung ihres Pestbakteriums sich zurückweisen lässt.

Im Nachstehenden sollen zunächst die z. Z. bekannten Eigenschaften des Pestbakteriums beschrieben werden, soweit sie für seine Identifizierung erforderlich sind, sodann eine Erörterung darüber folgen, ob die bislang bekannten Eigenschaften dieses Mikroorganismus sich in Einklang bringen lassen mit den epidemiologischen Erfahrungen über die Verbreitung der Pest. Die Frage, inwieweit die Kenntnis des Pesterregers als Grundlage für die Bekämpfung der Pest zu dienen vermag, können wir nur flüchtig streifen, weil sie ausserhalb des Rahmens unserer Aufgabe liegt.

Die Form des Pestbakteriums wird durch die Nährsubstrate, auf denen es gedeiht, nicht unwesentlich beeinflusst. Im Blute und in den Bubonen sollte es sich nach den Angaben von Kitasato (16) und Lowson (20) als ein mit Kapseln versehenes Kurzstäbchen finden. Namentlich in einer von Kitasato hergestellten Abbildung von Ausstrichpräparaten aus dem Blute einer Pestleiche und in einem von Lowson abgebildeten Ausstrichpräparat aus der Milz einer Pestleiche treten diese Kapseln sehr stark hervor. Zettnow (35) gelangte bei Untersuchung von Originalpräparaten, die Kitasato eingesandt hatte, zu der Auffassung, dass diese als Kapseln angesprochenen Gebilde, die sich bei gewisser Beleuchtung in den Präparaten als helle Höfe zeigen, lediglich weniger stark gefärbte Partien des Untergrundes seien. Dagegen konnte Zettnow in einer auf Glycerinagar gewachsenen Kultur der Pestbacillen bei Anwendung der Löfflerschen Geisselfärbungsmethode eine nach Art der Geisseln färbbare Hülle nachweisen, welche er als das Plasma

der Bakterienzelle ansprach. Die Bakterien selbst erscheinen in dem Ausstrichpräparat aus dem Gewebsafte Pestkranker als kurze, ziemlich dicke Stäbchen mit abgerundeten Enden. Ihre Länge wird auf etwa 1 Mikromillimeter, ihre Breite 0,3 μ bemessen.

Die Endpole des Pestbakteriums färben sich bei Anwendung der üblichen Anilinfarblösungen stärker als die Mitte, welche oft sogar völlig ungefärbt bleibt, sodass das Aussehen von Diplokokken vorgetäuscht wird (Wilm [30]). In den Abbildungen Kitasatos und Lowsons finden sich auch Lanzettformen.

Auf künstlichen Nährböden gezüchtet zeigen sich unter den günstigsten Kulturbedingungen die kürzesten, geradezu an Kokken erinnernden Formen, die oft zu mehreren hinter einander gelagert, an Streptokokken erinnern. In flüssigen Nährböden findet man Ketten aus 10—12 Gliedern bestehend. Auf ungünstigen Nährböden, sowie in älteren Kulturen finden sich dagegen Bacillen, die vier- bis fünfmal so lang sind als breit, oder noch länger. Ähnlichen Schwankungen in der Form begegnet man bekanntlich auch bei vielen anderen Bakterienarten. Abel (1) findet eine spindelförmige Anschwellung in der Mitte der in Bouillon gewachsenen Bakterien charakteristisch. Die erwähnten Ketten sind nach seiner Beschreibung selten gerade hintereinander gelagert, in der Regel vielmehr in scharfem Winkel gegen einander abgeknickt. Die beiden genannten Punkte hebt Abel als eine Eigentümlichkeit der Pestbakterien hervor, die sich im ungefärbten Präparat besser zeigt als im gefärbten. In alten Kulturen fand Abel elliptische oder runde Gebilde von beträchtlicher Grösse, an kleine Hefezellen erinnernd, die in Bacillenketten zwischen normal geformten Stäbchen auftraten. Auf diese abnormen Formen hatte auch Yersin (31) schon aufmerksam gemacht.

Diese Ausführungen erklären die Angaben Cantlies (7), dass das Pestbakterium als Diplokokkus, Kapselkokkus und als kurzer Bacillus beschrieben wäre. Nach Woodhad hat auch die Art der Färbung grossen Einfluss auf die Erscheinung der Form des Pestbakteriums.

Das Pestbakterium ist unbeweglich. Einige auf eine Mitteilung Kitasatos zurückzuführende abweichende Angaben beruhen auf Irrtümern. Alle Bemühungen, Geisseln an den Pestbakterien nachzuweisen, waren bislang vergeblich.

Durch die basischen Anilinfarben färbt sich das Pestbakterium leicht und zwar zeigen sich die beiden Pole, wie schon erwähnt, stärker tingiert als die Mittelpartie, welche ähnlich wie bei den Hühnercholerabakterien als helle Lücke erscheint. Nach Zettnow (35) färbt sich bei Anwendung intensiv wirkender Farbmittel diese Partie ebenfalls mit und ist dann durch nachfolgende Behandlung mit Alkohol sichtbar zu machen. Bei Anwendung der Gramschen Methode halten die Bakterien die Färbung nicht fest, sondern tingieren sich mit der Kontrastfarbe. Bei vorsichtiger Entfärbung durch

50%igen Alkohol scheinen dagegen nach Zettnow (35) die Pestbakterien sich der Gramschen Färbung gegenüber positiv zu verhalten.

Weder Kitasato, noch die Forscher, die sich seither mit der Frage über Sporenbildung beschäftigt haben, konnten eine solche bei den Pestbakterien nachweisen.

Das Temperaturoptimum für das Wachstum der Pestbakterien liegt nach Kitasato zwischen 36 und 39° C. Nach Abel ist 37° C. die günstigste Temperatur. Bei 22—24° C. soll aber das Wachstum nicht wesentlich geringer sein, dagegen bei 15° C. schon sichtbar verlangsamt vor sich gehen, bei 8—10° C. noch nicht aufhören.

Bei Abschluss der Luft wächst das Pestbakterium, und zwar höchstens unwesentlich langsamer als bei Luftzutritt (Abel).

Nicht allein auf alkalischen, sondern auch auf leicht sauren Nährböden erfolgt nach Abel ein gutes Wachstum.

Während Yersin und Wilm eine 2%ige alkalische Peptonlösung mit 1—2% Gelatinezusatz als bestes Nährsubstrat für die Pestbakterien bezeichnen, fand Abel, dass die übliche Nährbouillon noch günstiger für ihr Wachstum sei, dass die gewöhnlichen mittels Fleischwasser hergestellten Nährböden ebenso günstig sind, wie das Peptonwasser und dass Peptonwasser ohne Gelatinezusatz einen ebenso guten Nährboden bildete, wie nach Zusatz von Gelatine.

Auf der Gelatineplatte entwickeln sich bei etwa 22° C. innerhalb 24 Stunden dem blossen Auge als weissliche Pünktchen erkenntliche Kolonien. In der Tiefe haben diese rundliche Form, an der Oberfläche breiten sie sich flach aus und erscheinen mikroskopisch anfangs grau, später braun mit ungewöhnlich starker Körnung, die Gelatine wird nicht verflüssigt. Im Gelatinestich erscheint die Kultur als schneeweisser, namentlich im unteren Teil aus einzelnen Körnchen bestehender Faden. Auf der Oberfläche breitet sich die Kultur bis zum Glase aus. Im reflektierten Licht fluorescieren die Pestkolonien deutlich (Kitasato).

Die Bouillonkultur ist nach Yersin (31) besonders charakteristisch, indem sie ganz das Aussehen einer Erysipelkokkenkultur darbietet. Die Flüssigkeit ist klar, am Grunde und an den Wänden des Glases findet sich ein körniger Niederschlag.

Während manche Autoren Glycerinagar für besonders günstig hielten, fand Abel das Wachstum der Pestbakterien auf gewöhnlichem Nähragar ebenso üppig. Auch auf Blutserum beobachtete er kein günstigeres Wach tum als auf Agar. Auf letzterem bilden die Pestbakterien glasige Kolonien, die erst tautropfenartig erscheinen, innerhalb 24 Stunden bis linsengross werden und irisierende Ränder zeigen. Die Bakterienmasse ist zähe, fadenziehend. Auf Kartoffeln entwickelt sich bei 37° ein geringer weisser

Rasen. Bei 28—30° C. konnte Kitasato auf Kartoffeln innerhalb zehn Tagen kein Wachstum beobachten.

In Milch beobachtete Kolle (17) keine Entwickelung der Pestbakterien, Abel eine geringe Vermehrung, ohne dass Gerinnung eintrat. Wilm (30) fand dagegen dass die Pestbakterien die Milch zur Gerinnung brachten. Möglicherweise verhält es sich so wie bei den Choleravibrionen, von denen manche Stämme ebenfalls Milch zur Gerinnung bringen, andere dagegen nicht.

In zuckerhaltigen Nährböden beobachteten Kolle (17) und Abel keine Gasbildung. Indol bildet sich in Bouillonkultur nach Wilm und Abel nicht. Lakmusbouillon von neutraler Reaktion wurde nach Abel in 24 Stunden durch das Pestbakterium gerötet und blieb während drei Wochen rot, Riech- oder Farbstoffentwickelung wurden nicht beobachtet.

Tierpathogenität. Die Chinesen sind der Auffassung, dass die Pest aus dem Boden stamme und zwar sind sie nach Cantlie (7) von dieser Überzeugung so durchdrungen, dass sie glauben, das allmähliche Aufsteigen der Seuche genau verfolgen zu können und zwar nach der Grösse der Tiere, welche von der Pest befallen werden, d. h. der Entfernung ihrer Respirationsorgane von dem Boden. Zuerst werden, so nehmen die Chinesen nach Cantlie an, die kleinen Tiere, wie Mäuse, Ratten und Federvieh, dann Hunde, Ziegen, Schafe, dann Kühe, Büffel und zuletzt der Mensch ergriffen, dessen Atmungsorgane am weitesten von der Erde entfernt sind. Hiernach sollte man annehmen, dass ziemlich alle Tierarten spontan der Pesterkrankung zugänglich seien und dass vor dem Ausbruch einer Pestepidemie unter den Menschen ein grosses Tiersterben stattfände. Das ist aber bekanntlich in solcher Allgemeinheit nicht zutreffend. Nach Yersin (31) und anderen Autoren geht die Pest unter den Ratten den Pestepidemien unter den Menschen allerdings vorauf. Manche Autoren halten die Richtigkeit dieser Auffassung aber noch nicht für erwiesen, indem sie es für eine offene Frage hinstellen, ob nicht die Inkubationsdauer eine kürzere bei den Ratten sei, als bei den Menschen. Lowson (22) z. B. erklärt, dass die weitverbreitete Behauptung, als ob die Pest unter den Ratten früher ausbräche als unter den Menschen, völlig unbegründet sei. Hiernach scheint es noch nicht sicher bewiesen zu sein, dass die Ratten auf die Verschleppung der Pest einen so grossen Einfluss gewinnen können, wie man nach zahlreichen, aus der letzten Zeit stammenden Berichten annehmen müsste. Eine gewisse Bedeutung wird der Rattenpest allerdings ohne Zweifel beizumessen sein. Das geht aus chinesischen Mitteilungen (15) hervor, wonach in Kanton allein in einem Stadtteil mehr als 35 000 tote Ratten gesammelt worden sein sollen. Gegen Ende der Epidemie sollen die Ratten dort vollständig ausgestorben gewesen sein. Die pestkranken Ratten verlassen ihre Löcher, zeigen keine Furcht, tummeln sich herum, machen seltsame Sprünge, werden schnell schwach und bleiben dann tot liegen. Cantlie (7) weist darauf hin, dass verschiedene Rassen der Ratten sich der

Pest gegenüber verschieden verhalten und sucht nachzuweisen, dass die geographische Verbreitung einer bestimmten Unterart von Ratten sich mit der Verbreitung der Pest decke.

Kitasato fand seine Pestbakterien in dem Blute der spontan gefallenen Ratten. Der pathologisch-anatomische Befund deckte sich mit demjenigen, den man bei den der Pest erlegenen Menschen findet. Insbesondere finden sich bei vielen Ratten nach Yersin (31) und anderen Autoren Bubonen. Bei subcutaner Impfung mit Pestkulturen sterben die Ratten innerhalb 40—60 Stunden, nachdem sie vorher die Fresslust verloren haben, mit gesträubtem Haar matt zusammen gekauert sitzen, vor dem Tode plötzlich auf eine Seite fallen und von Krämpfen befallen werden, die bisweilen 2—3 Stunden andauern. Die der Infektionsstelle zunächst liegenden Drüsen zeigen sich vergrössert und von ödematösen Schwellungen umgeben. Auch die entfernter liegenden Drüsen sind geschwollen und enthalten Pestbakterien, ebenso die Milz und Leber. Wichtig ist die Thatsache, dass Ratten nicht allein auch der Infektion per os prompt erliegen, sondern dass sogar gesunde Ratten, die in demselben Käfig mit den infizierten gehalten wurden, ebenfalls nach einander unter typischen Symptomen starben (Yersin [32]).

Auch Mäuse sind nach den übereinstimmenden Angaben mehrerer Autoren gelegentlich der Epidemie in Kanton und Hongkong spontan der Pest erlegen, der experimentellen Impfung sind sie ebenso zugänglich wie Ratten, die Kadaver zeigen denselben pathologisch-anatomischen Befund. (Siehe Yersin [31], Kitasato [16], Mahé [25], Janson [15]).

In China scheinen die Schweine jedenfalls insofern einen Einfluss auf die Verbreitung der Pest zu haben, als sie in zahlreichen Haushaltungen sogar im zweiten und dritten Stock gehalten werden, ihre Schlafstätten unter den Betten der Menschen haben und zu einer ungeheueren Verschmutzung der Wohnungen führen. Entfernt man den Schmutz mit Schaufeln, so wird das Unheil nur vergrössert, weil alsdann die ganze Jauche durch die undichten Decken in die unterliegenden Stockwerke durchsickert (siehe Janson [15]). Nach den von Yersin (31) genannten Gewährsmännern sollen in Pakhoi zahlreiche Schweine der Pest spontan erlegen sein. Auch Lowson (22) nimmt eine spontane Erkrankung der Schweine an Pest an. Wichtig ist die Mitteilung von Wilm (30), dass von Pakhoi, wo die Pest seit Jahren endemisch herrschte, Schweine nach Hongkong gebracht wurden, von denen auf dem Transport viele gestorben waren, auch in Hongkong noch viele starben, mit demselben pathologisch-anatomischen Befund, den künstlich infizierte Schweine darboten. Aus ihrem Blute und ihren Organen wurden Bacillen isoliert, die sich von den Pestbacillen nicht unterschieden und von gleicher Virulenz waren. Auffallend sind im Gegensatz hierzu die Befunde Lowsons (21), welcher sechs Schweine mit Milzen von Pestkadavern fütterte bezw. mit Reinkulturen subcutan infizierte. In letzterem Falle zeigten sich wohl Ödeme an der Impf-

stelle, es starb aber keines von allen infizierten Tieren und in entnommenen Proben liessen sich Pestbakterien nicht nachweisen. Lowson schliesst hieraus, dass Schweine der Pestinfektion wenig zugänglich seien.

Die Frage, ob auch Rinder an der menschlichen Pest spontan erkranken können, ist vorläufig schwer zu beantworten. In der Provinz Yunnan, wo nach dortigen Berichten (Wilm [30]) die Rinder sowohl wie Pferde gefallen sein sollen, herrschte nach Lowson (21) die Rinderpest schon seit Jahren endemisch. Angeblich soll Yersin bei solchen Rindern das Pestbakterium gefunden haben, doch hat er selbst anscheinend darüber noch nichts publiziert. Lowson (22) konstatiert, dass die Kälber der künstlichen Infektion gegenüber ebenso widerstandsfähig seien, wie die Schweine. Wie schon erwähnt, sollen in der genannten Provinz Ziegen der Pest spontan erlegen sein, während das Verhalten von Schafen, Hunden und Katzen nicht erwähnt wird. Wilm führt allerdings an, dass in Yunnan Hunde der Pest erlegen sein sollen. Nach anderen Berichten sollen überhaupt alle Tiere, welche Pestkadaver fressen, so z. B. auch Schlangen, der Pest erliegen (Cantlie [7]). In Bombay herrschte nach Cantlie (7) das Gerücht, dass Tauben in grosser Zahl von der Pest befallen wären. Cantlie weist darauf hin, dass es sich hier wie bei den Ratten um eine besondere Species handeln möchte. Durch Surveyor (3) wurde aber festgestellt, dass Taubenerkrankungen in Bombay während der Pestepidemie überhaupt nicht vorgekommen wären. Nach Kitasato (16), Yersin (31) und Wilm (30) sind Tauben selbst der experimentellen Infektion nicht zugänglich.

Betreffend Federvieh und kleine Vögel findet sich bei Wilm (30) die Angabe, dass in China zur Pestzeit auch Hühner gefallen wären. Aus bestimmten chinesischen Berichten hat auch Janson (15) die Bemerkung übernommen, dass in Yunnan bald nach dem Befallenwerden der Ratten unter dem Federvieh die Seuche ausgebrochen wäre. Nach Mead (18) sollen z. Z. des Herrschens des schwarzen Todes die kleinen Vögel das Land frühzeitig verlassen und dadurch das Nahen der Pest bekundet haben. Unter den in Gefangenschaft befindlichen Vögeln soll damals grosses Sterben geherrscht haben. Allen diesen Mitteilungen ist die Angabe Lowsons (22) gegenüber zu stellen, welcher behauptet, dass weder die Tauben, noch auch die Hühner der Pest zugänglich wären.

Raubvögel sollen nach indischen Gerüchten Pestkadaver nicht anrühren (3). Von anderer Seite wird behauptet, dass ihre Zahl sich zur Pestzeit um das vielfache vermehrt hätte, und dass sie die Pestkadaver ebenso wie andere Kadaver verzehrten und demnach als Verbreiter der Pest in Betracht kommen könnten (4).

Auch die Fische scheinen nach Janson (15) in China in Verdacht gewesen zu sein, zur Verbreitung der Pest beizutragen, denn das Fangen derselben wurde dort zur Pestzeit untersagt.

Yersin (31) fand in seinem Sektionsraume Fliegenkadaver, wovon er einen nach Entfernung der Extremitäten und des Kopfes in Bouillon zerrieb, um mit der Kultur, welche zahlreiche Bakterien enthielt, die den Pestbakterien glichen, Mäuse zu infizieren. Diese starben innerhalb 24 Stunden mit typischem Befunde. Auch Wilm (30) schliesst sich der Auffassung, welche Yersin nach seinen Beobachtungen gewonnen hatte, an, dass die Fliegen auf die Verbreitung der Pest einen gewissen Einfluss ausüben können.

Angesichts des häufigen Vorkommens der Pestbakterien im Blute von Pestkranken war man geneigt anzunehmen, dass Ungeziefer, wie Flöhe und Wanzen zu einer Übertragung Anlass geben könnten. Den Ameisen will Lowson (22) ebenfalls eine gewisse Bedeutung für die Übertragung der Pest beimessen. In Indien wird den Ameisen und bestimmten Käferarten eine gewisse Rolle zugeschrieben und die Bevölkerung gewarnt barfuss auf diese Insekten zu treten, weil ihre Körper voll von Pestbakterien wären (4). Der exakte Beweis für die Richtigkeit dieser Angabe scheint jedoch noch zu fehlen.

Nach Ansicht der deutschen Pestkommission (9) steht es noch dahin, ob Ungeziefer den Keim durch die Haut einzuimpfen vermag. Mosquitos scheinen dies nicht zu thun, denn das von ihnen oft gestochene Personal der Krankenhäuser müsste sonst viel häufiger erkranken.

Experimentell wurde die Pathogenität des Pesterregers für Tiere mittels Reinkulturen, abgesehen von Kitasato und Yersin, bislang am eingehendsten von Wilm verfolgt, welcher fand, dass Ratten und Hausmäuse am empfänglichsten waren, dann weisse Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen, Schweine, Affen und Hühner. Katzen erkrankten mit Fieber, starben aber nicht. Unempfänglich erwiesen sich, wie schon erwähnt, die Tauben.

Nach der Injektion zeigen die übrigen empfänglichen Tiere, ebenso wie Ratten bald Fiebererscheinungen, sie sitzen gewöhnlich mit struppigem Haar und trüben Augen in einer Ecke ihres Käfigs, verlieren den Appetit, fallen plötzlich auf die Seite und sterben unter Krämpfen, die bisweilen zwei bis drei Stunden andauern (Wilm [30]).

Die Sektion ergiebt an den Impfstellen ein blutig-sulziges Exsudat, Entzündung der Lymphgefässe bis zu den nächstgelegenen Lymphdrüsen, die gerötet und geschwollen, und häufig in ein sulziges, gelbliches Exsudat eingebettet sind. Die Lungen sind meist gerötet, das rechte Herz stark gefüllt mit blauschwärzlichem Blute, die Leber zeigt sich gerötet und geschwollen, die Milz bläulich, stark geschwollen und häufig mit kleinen Follikeln durchsetzt. Die Nieren und Nebennieren erscheinen gerötet und meist geschwollen. Der Darm ist oft gerötet und die Mesenterialdrüsen zeigen bisweilen leichte Schwellung und Rötung. In den Organen, namentlich in den Drüsen, den Nieren, der Leber, der Milz und im Blute lassen sich die Pestbacillen nachweisen, meist auch im Urin und in den Faeces (Wilm [30]). Die bislang

vorliegenden Beobachtungen anderer Autoren stimmen mit denen Wilms überein. Hinzuzufügen wäre, dass Abel (1) festgestellt hat, dass auch Feldmäuse der Pest zugänglich sind. Einige weitere Mitteilungen über Versuche an Tieren finden sich bei Kitasato (16), Yersin, Calmette und Borrel (33) und Kolle (17). Letzterer impfte auch Menschen mit abgetöteten Kulturen.

Virulenzschwankung. Bekanntlich unterscheidet man verschiedene Grade der Pest. Eine Pestis minor und ambulans wird einer Pestis major bezw. siderans. gegenübergestellt. Einige Mitteilungen liegen vor, wonach Fälle von Pestis minor, die lediglich Drüsenschwellungen, ohne weitere Symptome aufwiesen, plötzlich schwere klinische Symptome annahmen und letal endigten. Man hat dies wohl dadurch zu erklären gesucht, dass die vorhandenen avirulenten Bakterien plötzlich virulent geworden wären (Cantlie [7]). So wenig ein Beweis für die Richtigkeit dieser Erklärung bislang zu erbringen ist, so zeigen doch die experimentellen Untersuchungen über den Pesterreger, dass die Virulenz desselben ausserordentlichen Schwankungen unterliegt. Yersin (32), — der übrigens, wie an anderer Stelle erwähnt, die noch unbewiesene Ansicht vertritt, dass er auch im Erdboden avirulente Pestbakterien gefunden habe — fand in Aussaaten von Pestmaterial virulente und avirulente Pestbakterien nebeneinander, letztere wuchsen üppiger als erstere. Wilm konstatierte, dass Kulturen, die in der ersten und zweiten Generation noch recht virulent waren, in der dritten und vierten Generation bereits eine sehr abgeschwächte Virulenz besassen. Andererseits konnten Yersin, Calmette und Borrel (33) durch wiederholtes Passierenlassen der Kulturen durch den Körper von Exemplaren derselben Tierspecies ihre Kulturen für diese letztere virulent machen, während sie für andere Tierspecies nicht virulent wurden. Kolle (17) stellte Tierversuche mit Kulturen vier verschiedener Provenienzen an und fand ebenfalls Unterschiede in ihrer Virulenz.

Betreffend die Frage, ob die Pestbakterien nach Art der Diphtheriebakterien ein lösliches Gift bilden, oder sich in dieser Richtung ähnlich wie die Typhusbacillen und Choleravibrionen verhalten, bei denen bekanntlich die Bildung eines löslichen Giftes noch angezweifelt wird, liegt bislang eine Veröffentlichung von Yersin, Calmette und Borrel (33) vor, wonach filtrierte Kulturen Tieren gegenüber unwirksam waren, demnach anscheinend ein lösliches Gift nicht enthielten. Nach einer späteren Arbeit hat jedoch Yersin lösliches Pestgift aus Kulturen gewonnen (32). Er schliesst deshalb, dass die Verhältnisse analog wie bei der Diphtherie lägen, demnach auch das Pestserum nicht lediglich baktericid, sondern auch antitoxisch wirke. Die deutsche Pestkommission glaubt aus der Thatsache, dass die Pestbacillen ausserhalb des Körpers in ganz ähnlicher Weise auf spezifisches Pestserum reagieren, wie Typhusbacillen auf Typhusserum und Choleravibrionen auf

Choleraserum — während die Diphtheriebacillen sich bekanntlich nicht so verhalten — annehmen zu dürfen, dass auch bezüglich der Frage der künstlichen Immunisierung weitgehende Analogien zwischen den Pestkeimen einerseits und den Typhus- und Cholerakeimen andererseits sich ergeben werden.

Die bislang bekannt gewordenen Versuche zur Immunisierung von Tieren, sind mit Kulturen ausgeführt worden, die bei 58 ° C. abgetötet waren. Bei seinen Versuchen über prophylaktische Immunisierung von Menschen hat Kolle die Bakterien durch mehrstündiges Erwärmen auf 65 ° C. abgetötet. Diese Immunisierungsversuche können uns hier nur insoweit interessieren, als sie für die Serodiagnostik in Betracht kommen, von der weiter unten noch die Rede sein wird. Betreffend die Versuche zur prophylaktischen Impfung bezw. zur Heilung Pestkranker durch Immunserum muss ich mich darauf beschränken auf folgende Arbeiten hinzuweisen: Yersin (31, 32), Yersin, Calmette und Borrel (33), Lowson (22), Roux (28), Kolle (17), Deutsche Pestkommission (9).

Vereitungsweise und Vorkommen der Pestbakterien in der Umgebung des Menschen. Dass verschiedene Tierarten zu der Verbreitung der Pest beizutragen vermögen, kann nach den weiter oben mitgeteilten Beobachtungen kaum noch zweifelhaft sein. Noch nicht völlig geklärt scheint dagegen die Frage zu sein, ob der Pestkeim von gewissen Tieren länger in lebensfähigem Zustande beherbergt wird, als vom Menschen. Bezüglich der Cholera und Diphtherie nimmt man bekanntlich an, dass der Mensch der eigentliche Verbreiter des Infektionsstoffes sei. Nach dem Gesagten kann es noch nicht als sicher ausgeschlossen angesehen werden, dass bei der Pest nicht vielleicht Tiere in erster Linie diese Rolle übernehmen. Es herrscht auch noch nicht einmal völlige Übereinstimmung darüber, ob Ratten thatsächlich früher erkranken als Menschen.

Die Thatsache, dass die Pest in manchen Gegenden zu bestimmten Jahreszeiten regelmässig aufhört, um nach Verlauf einer Reihe von Monaten wieder aufzuleben, legt den Gedanken nahe, dass bei dieser Seuche sich der Keim auch in der Umgebung der Menschen und Tiere Monate hindurch in entwickelungsfähigem Zustande erhält. Man wird also in den sogenannten endemischen Gebieten event. in der Lage sein, das Pestbakterium in der Umgebung des Menschen nachzuweisen. Welche Medien es hauptsächlich sind, die eine Verbreitung des Pestbakteriums vermitteln, ob letzteres im Wasser oder im Boden enthalten sei, ist an der Hand des bislang vorhandenen spärlichen Materiales noch nicht mit Sicherheit zu entscheiden, doch deuten manche Thatsachen darauf hin, dass mit Sekreten und Exkreten durchsetzte Schmutzanhäufungen hier wohl in erster Linie in Betracht kommen.

Ausgehend von der z. Z. fast allgemein verbreiteten Auffassung, dass der Pesterreger hauptsächlich durch Pestkranke und Pestkadaver Verbreitung finde, haben wir uns zunächst zu fragen, auf welchem Wege derselbe diese

verlässt. Die geschwollenen Drüsen enthalten ebenso wie die Bubonen nach übereinstimmender Angabe aller Autoren Pestbakterien in grosser Zahl. In Pestleichen finden sich die Pestbakterien infolge der septikämischen Form, welche die Krankheit in schweren Fällen anzunehmen pflegt, in allen Organen verbreitet. Im Blute findet man die Pestbakterien bei leichten Fällen anscheinend nicht regelmässig. Mit zunehmender Schwere des Falles konstanter und in grösserer Zahl.

Wilm (30) konnte in 18 von 20 untersuchten Fällen das Pestbakterium aus den seitens der Kranken erbrochenen Massen isolieren. Im Speichel gelang ihm der Nachweis kulturell bei 14 von 18 Pestfällen. In dem Auswurf von 18 unter 20 Kranken, die Symptome der Bronchitis zeigten, gelang es ihm ebenfalls die Pestbakterien nachzuweisen.

Gelegentlich von 15 Sektionen fand Kitasato (16) die Pestbakterien im Darmtraktus regelmässig. Nach Yersin (32) und anderen Autoren findet man bei Pestkranken häufig enteritische Symptome. Dementsprechend gelang Wilm (30) der kulturelle Nachweis von Pestbakterien in den Faeces, namentlich in den mit Schleim und Blut vermischten bei 38 von 45 Fällen. Bemerkenswert ist, dass bei 28 dieser Fälle Bubonen überhaupt nicht vorhanden waren.

Bei 40 Pestkranken konnte Wilm im Urin neben Eiweiss stets Pestbakterien nachweisen und zwar manchmal in Reinkultur. Im Schweiss Pestkranker hat Wilm Pestbakterien nicht nachzuweisen vermocht. Die Milch pestkranker Frauen ist bislang anscheinend noch nicht untersucht. Lowson (24) nimmt jedoch an, dass darin Pestbakterien in der Regel nicht enthalten seien, weil von pestkranken Müttern genährte Kinder häufig überlebten. Er weist allerdings auch darauf hin, dass möglicherweise diese Kinder immun gewesen seien.

Im Atem können Pestbakterien, wie Lowson (24) schliesst, kaum enthalten sein, weil andernfalls Ansteckungen auch in Anstalten häufiger vorkommen müssten, wo infolge von Reinlichkeit und Desinfektionsmassregeln Ansteckungen überhaupt nicht beobachtet wurden.

Dauer des Vorkommens: In einer Drüse, welche drei Wochen nach Genesung exstirpiert wurde, fand Yersin (31) Pestbakterien, die in diesem Falle völlig avirulent waren. In einem anderen Falle fand er 15 Tage nach Genesung virulente Pestbakterien. Kitasato (16) erwähnt ebenfalls, dass man selbst im Blute unter Umständen 3—4 Wochen nach Genesung noch Pestbakterien nachzuweisen vermag und Wilm konnte 4—6 Wochen nach Ablauf des ersten akuten Fieberstadiums die Bakterien im Urin noch nachweisen. In affizierten Drüsen gelang ihm der Nachweis sogar noch nach 10 Wochen.

Man gewinnt nach dem Gesagten den Eindruck, als ob bei der Pest die Gefahr einer Ausstreuung der Erreger, namentlich dort, wo unsaubere

Zustände herrschen, eine noch grössere sei, als bei den meisten anderen Seuchen. Es fragt sich nun, unter welchen Bedingungen sich die Pestbakterien ausserhalb des menschlichen Körpers zu erhalten bezw. eventuell gar zu vermehren vermögen.

Bekanntlich wird seitens der meisten Epidemiologen dem Erdboden bezw. Schmutzanhäufungen, ferner Kleidungsstücken und Effekten, bestimmten Nahrungsmitteln etc. ein gewisser Einfluss auf die Pestverbreitung zugeschrieben. Von einigen Seiten wird auch das Wasser als ein zur Verbreitung der Seuche geeignetes Medium hingestellt. Andere Autoren dagegen halten das Wasser geradezu für ein Bekämpfungsmittel der Pest, sodass sie sogar von einer Desinfektion durch Wasser sprechen. So behauptet Bulard, dass stundenlanges Liegen der infizierten Stoffe im Wasser das Kontagium sicher tilge (siehe Virchow [29]). Hodges (26) führt an, dass gelegentlich der Epidemie in London 1665 etwa 10000 Personen dort in Schiffen auf der Themse lebten und dass auf diesen Schiffen kein Fall von Pest vorgekommen wäre, auch in der ganzen Flotte wäre kein Fall vorgekommen, obgleich man sie zur Zeit des Ausbruchs der Pest von London her rekrutiert hätte. Gleiche Immunität der Schiffe will man in Malta, in Pakhoi und Kanton nach mehreren Berichten beobachtet haben.

Die experimentellen Beobachtungen über Vorkommen und Verhalten der Pestbakterien in Wasser sind naturgemäss noch nicht zahlreich. Im Hafenwasser von Hongkong, welches einem steten Wechsel durch Ebbe und Flut ausgesetzt ist, hat Wilm (30) vergeblich nach Pestbakterien gefahndet. In einem von drei untersuchten offenen Brunnen gelang es ihm dagegen den Pesterreger nachzuweisen. Diesem Brunnen flossen von allen Seiten Schmutzwässer zu. Auch wuschen die Bewohner der Ortschaft, wo zu der Zeit die Pest stark herrschte, Hände, Füsse und Kleidungsstücke darin. Lowson (24) spricht sich auf Grund seiner praktischen Erfahrungen dahin aus, dass Pestbakterien in Wasser wahrscheinlich nicht lange zu leben vermögen. Wilm (30) konnte aber im destillierten Wasser Pestbakterien 20 Tage lang lebensfähig nachweisen, im Brunnenwasser 16 Tage und im Seewasser 6 Tage. Wilm hatte eine halbe Agarkultur auf 200 ccm Wasser verimpft. Abel (1) setzte zu 50 ccm Wasser eine Öse Agarkultur und vermochte sowohl in destilliertem Wasser, als auch in sterilisiertem Leitungswasser nach 10—20 Tagen, wo die Versuche ihren Abschluss fanden, Pestbakterien noch nachzuzuweisen. Auch in nicht sterilem Leitungswasser, das vor der Impfung 30 fremde Keime pro ccm enthielt, gelang der Nachweis ebenso lange.

Dem Boden ist von jeher, wie schon erwähnt, die grösste Bedeutung als Verbreiter des Pestkontagiums zugeschrieben worden. Yersin (32) untersuchte Proben, die 7 bezw. 18 und 24 Zoll tief unter dem Boden eines Pesthauses entnommen waren, dessen Räume keine Dielung besassen. In der erstgenannten Probe sollen Bakterien gefunden sein, die dem Pestbakterium

morphologisch und kulturell glichen, jedoch avirulent waren. Lowson, der diese Bakterien nicht für identisch mit dem Pesterreger hielt, stellte zusammen mit Takaki (23) eine grössere Versuchsreihe an und fand keine Pestbakterien, wohl aber Bakterien, die entfernte Ähnlichkeit mit denselben hatten und auch in nicht infiziertem Boden nachweisbar waren. Selbst in Proben, die nur ein Zoll tief unter der Erde in Pesthäusern entnommen waren, welche ebenfalls keine Dielung besassen, wurden unter Kitasatos Leitung in keinem Falle Pestbakterien nachgewiesen. Lowson (23) nimmt deshalb auf Grund seiner eingehenden Untersuchungen den Standpunkt ein, dass allerdings die Erde in den Pesthäusern gelegentlich infiziert werden könne, dass man aber für die Annahme einer Verbreitung der Pest durch die Erde bislang keinerlei Grundlage habe. Wenn Cantlie (7) und Yersin (32) annehmen, dass die Erde nicht nur als Übertragungsmedium in Betracht käme, sondern dass sie geradezu als ein Wirt zu betrachten sei, in welchem der Pesterreger eine gewisse Entwickelungsphase durchmache, so stimmt diese Auffassung allerdings überein mit derjenigen, die sich die Chinesen gebildet haben und die auch mehrere Epidemiologen teilen. Vorläufig muss man aber Lowson recht geben, dass eine positive Grundlage für eine solche Annahme fehlt. In Hongkong wurden nach Lowson (24) die höher gelegenen Stockwerke nicht weniger heimgesucht, als die dem Erdboden näher gelegenen, was gegen die weit verbreitete Annahme spricht, dass das Pestbakterium aus dem Erdboden hervorgehe. Lowson hält sogar den Ausdruck Hausepidemie für nicht angebracht, weil nach seinen Beobachtungen in der Regel nur einzelne Stockwerke befallen wurden und heftige Epidemien hatten, während die übrigen Etagen frei blieben.

Fast alle Epidemiologen stimmen damit überein, dass die Pest nur dort Fuss zu fassen und sich zu verbreiten vermag, wo die menschlichen Wohnungen Stätten arger Schmutzanhäufung sind. Für China und Bombay, sowie die als endemische Herde bekannten Gegenden scheinen die in der Litteratur vorhandenen, zum Teil sehr drastischen Schilderungen die Richtigkeit einer solchen Auffassung zu bestätigen.

Während gelegentlich der im Jahre 1879 in Astrachan ausgebrochenen Pest noch vielfach die früher sehr verbreitete Auffassung vertreten wurde, dass sich der Pesterreger aus dem Schmutze entwickele, hat eine solche autochtone Auffassung während der letzten Jahre kaum noch Anerkennung gefunden. Viegas (5) und einige andere Autoren sprechen sich allerdings auch jetzt noch dahin aus, dass die kürzlich in Indien aufgetretene Pest nicht dorthin eingeschleppt sei, dass vielmehr jede Ortschaft, welche innerhalb der sogenannten Pestzone liege, diese Seuche unter bestimmten Bedingungen selbst zu erzeugen vermöge. In Mesopotamien soll z. B. nach Viegas die Pest jeden Herbst ausbrechen. Letztere Behauptung ist jedoch auf eine Verwechslung mit anderen Krankheiten zurückzuführen, bei denen Drüsen-

schwellungen auftreten. Die Behauptung, dass das Pestbakterium sich aus Schmutz entwickele, steht in derartigem Widerspruch mit unseren heutigen biologischen Anschauungen, dass sie einer Erörterung kaum bedarf.

Hirsch (11) glaubt, dass selbst die vielfach bei weitem noch nicht einwandsfreien sanitären Zustände in Deutschland sich doch schon derartig vorteilhaft vor denen der endemischen Pestgebiete auszeichneten, dass eine Verbreitung der Pest, wie sie im Mittelalter stattgefunden, nicht mehr möglich sein würde. In England ist man bekanntlich von dem Erfolge der Assanierungsarbeiten der letzten Jahrzehnte so überzeugt, dass man von einer gleichen Voraussetzung ausgehend wie Hirsch, sich gegen jede Verkehrsstörung wehrt.

Die direkte Wirkung der Schmutzanhäufung führen einige englische Autoren noch auf gasförmige Emanationen zurück (19). Die meisten Autoren nehmen aber, der fortgeschrittenen Erkenntnis folgend, schon eine direkte Infektion durch die den Pesterreger enthaltenden Schmutzstoffe an. Nicht allein durch direkten Kontakt mit feuchtem Schmutz, sondern auch durch Verstäubung soll, wie vielfach angenommen wird, eine Verteilung der Pestkeime möglich sein. An direkten Untersuchungen in dieser Richtung liegen bislang nur diejenigen von Kitasato (16) vor, der aus pestbefallenen Häusern Staub entnahm und Meerschweinchen damit infizierte. Während ein Teil der Versuchstiere an Tetanus einging, erlag ein Meerschweinchen unter Pestsymptomen und aus seinen Organen liessen sich Pestbakterien isolieren.

Betreffend die Widerstandsfähigkeit der Pestbakterien gegen Austrocknung, die hier in Frage kommen würde, liegen Versuche von Kitasato (16) vor, der Ausstrichpräparate von Buboneninhalt, auf Deckgläschen eingetrocknet, bei 28—30° C aufbewahrte und bis zu 36 Stunden noch entwickelungsfähige Pestbakterien nachzuweisen vermochte, nach vier Tagen aber, (selbst bei achttägiger Bebrütung) nicht mehr. Reinkulturen ergaben Wilm (30) ähnliche Resultate. Seine Präparate waren nach 4½ Tagen steril. Im Exsiccator ausgetrocknet enthielten die Präparate nach Wilm schon nach drei Stunden keine entwickelungsfähigen Bakterien mehr. Abel (1) trocknete Reinkulturen, wie auch Eiter, der Pestbakterien enthielt, an Deckgläschen, Seiden-, Baumwoll- und Wollfäden, Leinwandfetzen, Stückchen von Rindshäuten und steriler Erde an und fand, dass die Bacillen schon nach zwei resp. drei Tagen zu Grunde gingen, einerlei an welchem Material sie angetrocknet waren, wenn man die Austrocknung bei 35° C. im Brutraum, bezw. in hellem Zimmer bei 16—20° C., oder bei 20° C. im Exsiccator über Schwefelsäure vornahm. Erfolgte die Austrocknung aber im Zimmer bei 16—20° C am dunklen Orte, so blieben die Pestbakterien auf Deckgläschen 6—9 Tage, einmal sogar 14 Tage am Leben. An Fäden verschiedener Art, Leinenstückchen etc. eingetrocknet, waren sie aber noch nach 30 Tagen, wo die Versuche abgebrochen wurden, lebendig. Mithin zeigte

sich langsames Eintrocknen bei niedriger Temperatur weniger schädlich. Die Präparate, welche die Bakterien noch nach längerer Zeit am Leben enthielten, erschienen nach 24—48 Stunden schon vollkommen trocken. Während also eine Austrocknung bei niedriger Temperatur, wie sie in unserem Klima unter Umständen in Betracht kommen würde, selbst im Staube noch die Anwesenheit lebensfähiger Pestbakterien ergeben könnte, ist kaum zu erwarten, dass bei Temperaturen, wie sie z. B. in Hongkong und Bombay während der Epidemien herrschten, die Pestbakterien häufiger eine Eintrocknung des Schmutzes bis zur Staubform auf lange Zeit werden überleben können.

Ganz besonders schädlich scheint direktes Sonnenlicht den Pestbakterien zu sein, wie es ja auch bei anderen pathogenen Bakterien der Fall ist. Kitasato (16) fand schon nach 3—4stündiger Besonnung die Pestbakterien im Buboneninhalt abgetötet, den er auf Deckgläschen ausgestrichen hatte. Wilm (30) fand auf Deckgläschen eingetrocknete Reinkulturen nach vierstündiger Besonnung ebenfalls nicht mehr entwickelungsfähig. Die Temperatur der Präparate war auf 42° C. gestiegen. Nach einstündiger Besonnung (30° C.) fand Abel (1) auf Deckgläschen ausgestrichene Bouillonkulturen abgestorben. Dickere Ausstriche von Agarkulturen vertrugen dagegen $3^1/_2$stündige Austrocknung bei 30° C. Bei nochmaliger vierstündiger Besonnung war indessen auch hier die Abtötung erfolgt.

Fasst man die Ergebnisse aller dieser Untersuchungen zusammen, so wird man die Möglichkeit einer Verbreitung der Pestbakterien durch Staub allerdings nicht vollständig von der Hand weisen können, man wird aber von der Annahme ausgehend, dass sie Sporen nicht bilden, doch schliessen müssen, dass die Verbreitung des Pesterregers in der Regel nicht durch Staub, sondern durch feuchten Schmutz erfolgt. Es liegen freilich zahlreiche Mitteilungen, ähnlich der folgenden von Trinkaralli, vor, wonach 20 Jahre nach einer Beerdigung Stricke, die bei letzterer gebraucht worden waren, ausgegraben wurden und zur Infektion, sowie zum Ausbruch einer Epidemie Anlass gaben, der 10000 Personen erlagen. Solche Mitteilungen sind allerdings nur mit grosser Reserve aufzunehmen. Immerhin beschreibt auch Hirsch (12) nach Anführung anderweitiger Beobachtungen in dieser Richtung folgenden Fall von Pestverschleppung durch Kleidungsstücke, der sich unter seinen eigenen Augen vollzogen habe. Ein zehnjähriges Kind öffnete einen Kasten mit Kleidungsstücken, der aus einem Hause stammte, in welchem ungefähr zwei Monate vorher sämtliche Bewohner der Pest erlegen waren. Vier Tage darauf erkrankte das Kind an Pest. Der Übertragung der Pest durch infizierte Kleidungsstücke misst auch Lowson (22) eine grosse Bedeutung bei, namentlich bezüglich der Pest in Hongkong, wo die Chinesen die Kleider der Verstorbenen in der Regel an Trödler verkauften. Wilm gelang es in beschmutzten Kleidungsstücken Pestkranker entwickelungsfähige Pestbakterien nachzuweisen. Luftproben wurden von ihm mit negativem Resultat untersucht.

Die Pest gilt ebenso wie die Cholera im allgemeinen als eine Krankheit der Armen und Elenden, und zwar sucht man zumeist die Erklärung hierfür in deren insalubren Wohnungsverhältnissen und Gewohnheiten. Die deutsche Kommission (9) macht darauf aufmerksam, dass nicht allein die nackten Füsse, sondern auch das durch das Ungeziefer veranlasste Kratzen der Haut mit den Fingernägeln schon eine hinreichende Erklärung für die Häufigkeit mit der die unteren Klassen der Bevölkerung von Pest heimgesucht werden, bildet. Es wird aber auch die Pest mit schlechter Ernährung und Hungersnot in Zusammenhang gebracht. Zum Teil gehört diese Frage in das Kapitel über Disposition. Andererseits finden sich auch Hinweise darauf, dass nicht allein der Mangel an Nahrung, sondern der dadurch veranlasste Genuss von verdorbenen Nahrungsmitteln zu Pesterkrankungen geführt habe. Dass vielfach die Ansicht vertreten wird, der Genuss infizierten Fleisches, namentlich der Schweine, habe häufig Pesterkrankungen veranlasst, wurde weiter oben schon erwähnt (Cantlie [7]). Zucker und Datteln sind ebenfalls schon als Verbreiter der Pest bezeichnet worden (Viegas). Mehrfach wurde die Pest auf den Genuss verdorbenen Korns zurückgeführt, zum Teil direkt auf Krankheiten des Korns (Cantlie [7]), zum Teil aber auch in dem Sinne erklärt, dass pestkranke Ratten das Korn infiziert hätten und dass die mit dem Korn in Berührung kommenden Personen erkrankten. Auch gelegentlich der zur Zeit in Bombay herrschenden Pest wurde behauptet, die Pest sei zuerst in der Gegend ausgebrochen, wo Kornhändler wohnten (Childe und Surveyor [8] und Brit. med. Journal 1897, S. 543). Wilm ist geneigt, den Nahrungsmitteln deshalb einen gewissen Einfluss auf die Verbreitung der Pest beizumessen, weil in manchen Häusern nur eine Familie erkrankte, während die übrigen allen sonstigen Schädlichkeiten in gleichem Masse ausgesetzten Familien verschont blieben. In $^1/_2$ %iger Salzsäurelösung hielten sich die Pestbakterien nach Untersuchungen von Wilm bis zu zwei Tagen lebensfähig, sodass ihre Passage durch den Magen sicher möglich ist. Auf gekochtem Schweinefleisch hielten sie sich drei Tage lang entwickelungsfähig; auf gesalzenen Fischen, einem Hauptnahrungsmittel der Chinesen, vier Tage; auf der feuchten Schale und dem Fleische von Äpfeln 3—4 Tage; auf Bananen und Tomaten 2—3 Tage und auf der trockenen Schale von Rüben 1—2 Tage.

Betreffend die Widerstandsfähigkeit der Pestbakterien gegen Hitze liegen bislang Untersuchungen vor von Yersin, wonach Bouillonkulturen im Wasserbade bei 58° C. gehalten, nach mehrstündiger Einwirkung absterben; und von Kitasato (16), der bei 80° C. innerhalb $^1/_2$ Stunde Abtötung konstatierte. (Nach Wilm [30] erfolgt diese bei 80° C. innerhalb 20 Minuten). Im Dampf von 100° C. starben die Pestbakterien nach Kitasatos Versuchen innerhalb weniger Minuten ab, nach Wilms Beobachtungen innerhalb 10 Minuten. Abel (1) fand, dass Agarkulturen auf Deckgläschen an-

getrocknet, bei trockener Hitze von 100° C. innerhalb einer Stunde zu Grunde gingen, bei 75° genügte ½ Stunde nicht und 1 Stunde nicht immer zu ihrer Vernichtung. Abel nimmt an, dass die recht ungünstigen Resultate Wilms bezüglich der Dampfeinwirkung möglicherweise darauf zurückzuführen seien, dass grössere Proben verwendet wurden, welche sich langsam erwärmten. Eigene Versuche ergaben Abel Abtötung der Pestbakterien bei Dampf von 100° C. in einer Minute, bei 80° innerhalb fünf Minuten, bei 70° innerhalb 10 Minuten etc.

Die Frage über die Widerstandsfähigkeit der Pestbakterien gegen die Einwirkung chemischer Desinfektionsmittel liegt ausserhalb des Rahmens unserer Aufgabe. Ich beschränke mich deshalb auf den Hinweis auf die bezüglichen Arbeiten von Kitasato (16), Wilm (30) und Abel (1), aus denen sich unter anderem ergiebt, dass die üblichen Desinfektionsmethoden auch zur Vernichtung des Pestbakteriums ausreichen, eine Auffassung, die sich insofern schon praktisch bewährt zu haben scheint, als nach der an anderer Stelle erwähnten Beobachtung von Lowson eine Erkrankung unter den mit der Reinigung von Pesthäusern beauftragten Soldaten nicht mehr auftrat, nachdem man den Schmutz vor Inangriffnahme der Reinigungsarbeiten desinfiziert hatte.

Kontagiosität und Disposition: Nach den besprochenen Eigenschaften des Pestbakteriums und angesichts der starken Ausstreuung, die letzteres durch Pestkranke gewinnt, namentlich wenn es sich um unsaubere Personen handelt, erhält man den Eindruck, dass die Gefahr der Kontagion bei der Pest grösser sein müsse, als z. B. beim Typhus oder bei der Cholera. Im 14. Jahrhundert war man von der Kontagiosität der Pest so überzeugt, dass man nicht allein die Exkrete und Sekrete der Kranken, sondern auch ihre Ausdünstungen und ihren Atem für ansteckungsfähig hielt. Gelegentlich der Epidemie in Hongkong gelangten auch Lowson (22) und Cantlie (7) zu der Überzeugung, dass, abgesehen von Staub und Schmutz, die direkte Kontagion als die häufigste Übertragungsart der Pest anzusehen wäre.

Es liegen Berichte über eine Anzahl erfolgreicher Infektionsversuche vor. In Ägypten z. B. wurden von 5 zum Tode Verurteilten 2 mit Hemden von Pestkranken bekleidet. Beide erkrankten und starben an Pest. Die drei übrigen Verbrecher wurden mit Buboneneiter infiziert und zwei von ihnen erkrankten an der Pest. Cerutti infizierte 6 Personen, um sie zu immunisieren. Fünf von ihnen erlagen der Pest. Man könnte noch eine Reihe von Beispielen in dieser Richtung anführen. Trotzdem gewann Hirsch (11) die Überzeugung, dass die Pest nicht zu den eigentlich kontagiösen Krankheiten gehöre, d. h. zu denjenigen, bei welchen sich das Gift im kranken Organismus reproduziere. Er rechnete sie vielmehr zu den verschleppbaren Krankheiten im Sinne Pettenkofers, bei welchen der Mensch oder bestimmte Effekten Träger des Infektionsstoffes sein können; dieses letztere aber, um

weitere Erkrankungen zu verursachen, eines bestimmten Bodens bedürfe, auf dem es gedeihen könnte. Diese Auffassung sucht Hirsch (12) auch durch seine gelegentlich der Pestepidemie im Gouvernement Astrachan gemachten Beobachtungen zu stützen. In keinem Falle, meinte er, sei die Pest von den Kranken auf ihre Umgebung übertragen worden. Ferner waren für ihn folgende Punkte massgebend. Zunächst die ausgesprochene Abhängigkeit der Pestausbrüche von der Jahreszeit. Im Herbst entstehend und den Winter überdauernd, verschwinden die Epidemien in der Regel mit dem Erscheinen der warmen Jahreszeit, gewöhnlich im Juni. Cantlie (7) leugnet allerdings diesen zeitlichen Einfluss und behauptet, dass die Pest in der Sommerzeit, ebenso wie im schneeigen Winter gedeihe. Für Yunnan behaupten aber Yersin (32) und andere, dass dort seit dem Jahre 1871 die Pest alljährlich im März ausbreche und im Juni aufhöre. Auch Wilm (30) bestätigt für Hongkong, dass der Pestkeim in der Regel eine lange, heisse Zeit nicht verträgt. Im Mai und Juni hatte die Epidemie ihren Höhepunkt erreicht, um dann plötzlich nachzulassen. Wenn man nun hieraus den Schluss ziehen möchte, dass für Hongkong die feuchte, kühlere Zeit der Pest günstiger gewesen ist, als die heisse, so ist nach Wilm andererseits auch in Rücksicht zu ziehen, dass gerade in der kühleren Jahreszeit die Überfüllung der Häuser mit Menschen gerade eine viel grössere war, als in der heissen.

Auch mit der Beobachtung, dass die Pest häufig in frappierender Weise an ganz begrenzte Bezirke gebunden war, begründet Hirsch seine lokalistische Auffassung. In dieser Richtung weist Finkelnburg (10) auf Damiette hin, wo bei jeder Einschleppung des Pestkeimes eine heftige Seuche entstand, während dagegen Fayoum, sowie andere Städte ungeachtet nachweisbarer Einschleppung des Krankheitskeimes doch jedesmal verschont blieben. Finkelnburg meint deshalb, dass die lokale Disposition einen Hauptfaktor der epidemischen Konstitution ausmache und zwar hauptsächlich in unhygienischen Zuständen begründet wäre. Mit dieser Auffassung werden sich heutzutage auch alle Kontagionisten einverstanden erklären, denn sie deckt sich mit dem von ihnen zugegebenen Einfluss schmutziger Zustände.

Wenn Cantlie (7) jeden lokalen Einfluss auf die Pestverbreitung leugnet, so meint er damit, dass geologische Faktoren keine Rolle spielen, während er den Einfluss unhygienischer Zustände zugiebt. Dafür, dass die Pestverbreitung von geologischen Verhältnissen nicht abhängig ist, führt auch Hirsch (13) eine grössere Reihe von Beweisen an.

Cantlie (7) und Payne (24) haben sich der schon früher von anderen vertretenen Ansicht angeschlossen, dass die Pest an eine bestimmte geographische Ausbreitung gebunden sei, über die sie nicht hinausgehe. Payne z. B. glaubt, dass der 78. Breitengrad die südlichste Grenze der Pestzone sei. Hiergegen wendet Lowson (24) ein, dass die Pest gelegentlich auch

bis zu den Äquatorialgegenden Afrikas vorgedrungen sei, dass mithin von einer geographischen Pestzone die Rede nicht sein könne.

Gegenüber der zur Zeit viel verbreiteten Ansicht, dass trockene Hitze die Ausbreitung der Pest hemme, ist auf die Mitteilung Cantlies (7) hinzuweisen, dass sowohl in China, als auch in Bombay die Pest nach einer ungewöhnlich langen Trockene ausbrach. Dagegen soll es in England im Jahre 1848 vor Ausbruch der Pest ein halbes Jahr lang ununterbrochen Tag und Nacht geregnet haben. Nach Netter und anderen Autoren sind sowohl extreme Kälte, als auch Hitze dem Ausbrechen von Pestepidemien hinderlich.

Die citierten Auffassungen mögen genügen zur Begründung unserer Ansicht, dass die Frage über den Einfluss der Witterung, der Feuchtigkeit und Trockenheit kaum in so allgemeiner Weise sich wird lösen lassen, dass vielmehr die lokalen Eigentümlichkeiten und die Lebensgewohnheiten in den pestbefallenen Gegenden hierbei eingehender Berücksichtigung bedürfen.

Bezüglich der individuellen bezw. Rassendisposition ist anzuführen, dass nach allgemeiner Auffassung Geschlecht und Alter ohne Einfluss sind (Kitasato [16] und andere). Daraus, dass in der Regel die Neger am heftigsten befallen wurden, dann die Berber und Nubier, in dritter Reihe die Araber und am wenigsten die Europäer, haben einige Autoren eine gewisse Rassendisposition ableiten wollen. Aubert, Roche und Cholet haben dies jedoch schon dahin gedeutet, dass diejenigen Nationalitäten am schwersten gelitten haben, welche unter den traurigsten Verhältnissen lebten. Dieser Auffassung wird heutzutage fast allgemein beigepflichtet. Aus den Berichten über die Epidemien der letzten Jahre geht in Bestätigung hiervon hervor, dass europäische Soldaten ebenfalls der Pest erlagen, wenn sie tagelang damit beschäftigt wurden, die schmutzigen chinesischen Pesthäuser zu reinigen. Die Erkrankungen hörten auf, sobald man den Schmutz vorher desinfizierte. (Lowson [24].) Andererseits liegen Beobachtungen darüber vor, dass gebildete Chinesen, z. B. die medizinischen Studenten und Ärzte, trotz reichlicher Infektionsgelegenheit ebensowenig an Pest erkrankten, wie Europäer, während in der unteren Klasse der Chinesen die Seuche überaus heftig herrschte.

Bakteriologische Diagnose: Von verschiedenen Seiten wurde vorgeschlagen, im Falle der Kranke Bubonen oder sonstige Drüsenschwellungen aufweist, diese anzustechen und Blut daraus zur Untersuchung zu entnehmen, da darin nach übereinstimmender Angabe der Autoren die Pestbakterien in ausserordentlicher Menge vorhanden sind. Die deutsche Pestkommission sieht aber die Punktion der Bubonen für diagnostische Zwecke als nicht unbedenklich an, wegen der dadurch eventuell bewirkten Eröffnung der Blutbahn. Man wird also, wo offene Bubonen nicht vorhanden sind, in erster Linie das Blut auf Anwesenheit der oben beschriebenen, charakteristischen, sich vorzugsweise an beiden Enden färbenden Stäbchen untersuchen.

Sowohl im Drüseninhalte, als auch im Blute wird man nach Aoyama (2) mit der Anwesenheit von Kokken bezw. Streptokokken zu rechnen haben, die sich aber morphologisch von den Pestbakterien unterscheiden und durch ihr Verhalten zur Gramschen Färbung, welche sie festhalten, während die Pestbakterien bei intensiver Entfärbung die Kontrastfarbe annehmen. Die deutsche Pestkommission empfiehlt eine Vorbehandlung der erhitzten Deckgläschen mit einer ganz schwachen Essigsäurelösung und dann nachfolgende Färbung mit Karbolfuchsin.

Die Untersuchung eines aus dem Finger entnommenen Tropfen Blutes im gefärbten Deckglaspräparat wird nach Ansicht der deutschen Pestkommission nur ausnahmsweise zum Ziele führen. Man wird mithin notwendigerweise Gelatine- und Agarkulturen, sowie Bouillonkulturen aus dem Blute anzusetzen haben, um eine Vermehrung der event. nur spärlich vorhandenen Pestkeime herbeizuführen.

Gleichzeitig untersuche man den Urin. Zu diesem Zwecke reinige man die Umgebung der Harnröhrenmündung und fange während des Urinierens einen Teil des Urins in sterilem Kölbchen auf. Ferner empfiehlt sich die Untersuchung der Faeces, des Speichels, gegebenenfalls der erbrochenen Massen.

Im Urin sollen Pestbakterien nach Wilm, wie erwähnt, häufig in Reinkultur vorkommen. Die Befunde in den übrigen Sekreten und Exkreten wird man in der Regel nur auf Grund der kulturellen Untersuchung zu beurteilen vermögen, weil hier die Pestbakterien nur vergesellschaftet mit zahlreichen anderen Mikroben zu erwarten sind.

Namentlich bei den ersten verdächtigen Fällen, ferner auch bei leichtem, oder klinisch atypischem Verlauf der Krankheit empfiehlt es sich, möglichst zahlreiche Proben in Untersuchung zu nehmen. Bei Pestkadavern dagegen, bezw. bei schweren, klinisch typischen Fällen ist die bakteriologische Diagnose nach übereinstimmender Ansicht aller Autoren leicht.

Die Agarkulturen weisen nach 24stündiger Bebrütung bei 37° C., die bei 23° C. gehaltenen Gelatinekulturen nach 24—48 Stunden die eigenartigen, stark gekörnten Kolonien in genügender Entwickelung auf. Namentlich auf Agar wachsen die Pestkolonien sehr schnell zu kleinen, weisslichen oder grauweisslichen Pünktchen heran, die bei reflektiertem Licht bläulich glänzende, irisierende Ränder zeigen. In den Bouillonkulturen finden sich die Pestbakterien in kettenförmiger Anordnung, mit den von Abel beschriebenen scharfen Abbiegungen. Die erwähnte bipolare Färbung ist dagegen nach Abel in den Kulturen nicht immer zu erwarten.

Mit den gewonnenen Agarkulturen sind sofort Tierversuche und zwar in erster Linie an Mäusen, Ratten und Meerschweinchen vorzunehmen, indem man diesen subcutan soviel Kultur beibringt, als an einer Nadelspitze hängen bleibt. Zu den Tierversuchen wird man natürlich womöglich die aus dem

Blute gewonnenen Kulturen verwenden, da in denselben, abgesehen von den leicht von Pestbakterien zu trennenden Kokken nur die Entwickelung des Pesterregers zu erwarten ist.

Nach Wilm empfiehlt es sich auch zwecks Anreicherung der Pestbakterien aus dem Erbrochenen, aus Kot etc. Vorkulturen in alkalischer Peptongelatinelösung anzusetzen.

Wenn bei klinisch wenig typischen Fällen die oben angeführten Untersuchungsmethoden nicht zur Auffindung von Pestbakterien führen, kann man nach Angabe der Autoren mit aller Wahrscheinlichkeit annehmen, dass es sich nicht um Pest handelt.

Zur Identifizierung der als Pesterreger angesprochenen Mikroorganismen kann man sich der Serodiagnostik bedienen. Die deutsche Pestkommission (9) machte die Beobachtung, „dass das Blutserum von Tieren und Menschen, die eine Pesterkrankung durchgemacht haben, bezw. in deren Körper Pestbacillen vorher eingeführt waren, wenn es im Reagensglase mit Aufschwemmungen einer Pestbacillen-Reinkultur gemischt wird, eine spezifische Wirkung auf die Pestbacillen ausübt. Während Aufschwemmungen der verschiedensten anderen Bakterien nach dem Zusatze derartigen Blutserums gleichmässig getrübt bleiben, bilden sich in den Aufschwemmungen der Pestbacillen alsbald kleine distinkte Flocken, welche allmählich zu Boden sinken, während die zur Aufschwemmung benützte Bouillon ganz klar wird. Diese „Paralysierung," wie sie bekanntlich in gleicher Weise durch Typhusserum in Typhusbacillenaufschwemmung, durch Choleraserum in Choleravibrionenaufschwemmung bewirkt wird, lässt sich vortrefflich auch im hohlgeschliffenen Objektträger beobachten. Sie wird jedenfalls auch die Möglichkeit geben, gelegentlich vorkommende, den Pestbacillen sehr ähnliche Mikroorganismen jenen mit Sicherheit zu unterscheiden."

Zabolotny (34) teilte später mit, dass Serum Pestkranker in der ersten Krankheitswoche nicht agglutiniere, während in der zweiten Woche die Agglutination schon deutlich auftritt und in der dritten und vierten Woche am stärksten ausgesprochen ist. Ein Teil Serum auf 50 Teile Kultur ergeben dann eine charakteristische Reaktion, während welcher nach Zabolotny Kapseln beim Pestbakterium auftreten.

c) Rotz.

Von

H. Preisz, Budapest.

Litteratur.

1. E. Arrufat, Un caso de muermo Comprobacion bacteriológica. Crónica médico-quir. de la Habana. 1890.
2. J. Artaud, Les toxines microbiennes. Paris, Baillière fils. 1895.
3. V. Babes, Observations sur la morve. Archives de méd. expérimentale et d'anat. pathol. T. III.
4. Derselbe, Deux cas de morve chronique d'origine cutanée. Annales de l'inst. path. et de bactér. de Bucarest. 1893.
5. Derselbe, Notes sur une substance isolée des cultures du bacille de la morve. Arch. de méd. experim. et d'anat. path. 1892.
6. Derselbe, Action de l'extrait de sang de bœuf sur les animaux atteints de morve. Compt. rend. de l'acad. d. sc. T. CXV.
7. Derselbe, De la morve larvée et latente. La Semaine méd. 1894. Nr. 47.
8. Derselbe, Beobachtungen über die metachromatischen Körperchen, Sporenbildung, Verzweigung, Kolben- und Kapselbildung pathogener Bakterien. Zeitschr. f. Hygiene. 1895. T. II.
9. Babes et Cornil, Les bactéries. Paris 1890. T. II. p. 242.
10. M. Balizky, Über die Wirkung der Rotzbacillen bei Hunden. Aus dem Laboratorium von Prof. Rajewsky in Charkow. Ref. Centralbl. f. Bakt. 1889. Bd. II.
11. B. Bang, Forsög med Malleïn. (Versuche mit Malleïn.) Tidsskrift for Veterinaerer. Bd. XXII. 1892. Ref. Baumgartens Jahresbericht 1892.
12. P. Baumgarten, Bakteriol. Mitteilungen. Orig. Centralbl. f. Bakt. 1888. Bd. I.
13. Derselbe, Lehrbuch der pathol. Mykologie. 1890. S. 670—673.
14. E. Besnier, Farcinose mutilante du centre de la face survenue au cours d'une equinia chronique. Ann. de dermat. et de syphil. 1891.
15. A. Bonome, Nuove osservazioni sull' efficaccia diagnostica e curativa dei prodotti del bacillo della morva contro l'infezione mocciosa dell' uomo e degli animali. La Rif. med. 1894.
16. Derselbe, Alcune proprietà biologiche del bacillo della morva. La Rif. med. 1894.
17. Bonome u. Vivaldi, Über die Bedeutung des Malleïns bei der präventiv diagnostisch-therapeutischen Behandlung der Rotzkrankheit. Rif. med. 1892.

18. Boschetti, Malleïn und Blutserum als Mittel zur Rotzdiagnose. Ref. in „Österr. Monatshefte 1893."
19. Cadéac et Malet, La transmission de la morve sur le porc et de mère du fœtus. Rec. de méd. vétér. 1886.
20. Dieselben, La résistance du virus morveux et l'action destructive des agents atmosphériques et de la chaleur. Pr. méd. Avril 1886.
21. P. J. Cadiot, Injections de malléïne. Bull. de la soc. centr. de méd. vétér. T. XLVII. 1893.
22. Charrin, Tuberculose et morve. Autoinoculation et réinoculation. Revue de méd. 1885.
23. v. Chelchovski, Mikroskopische Diagnose des Rotzes am lebenden Pferde. Österr. Monatsschr. f. Tierheilk. 1889.
24. Chenot et Picq, De l'action bactéricide du sérum de sang de bovidés sur le virus morveux et de l'action curative de ce sérum dans la morve expérimentale du cobaye. Compt. rend. de la Soc. de biol. 1892.
25. Cornil, Sur la pénétration des bacilles de la morve à travers la peau intacte. Semaine méd. 1890.
26. Csokor, Rotz bei einem Schafe als Ergebnis eines Impfversuches mit Kulturen von Rotzbacillen. Österr. Zeitschr. f. wissensch. Veterinärkunde. Bd. II. 1888.
27. Derselbe, Vergleichend pathologisch-anatomische Studien über den Rotz und die Tuberkulose des Pferdes. Revue f. Tierheilkunde u. Viehzucht. 1885 u. 1886.
28. Derselbe, Zur Rotzdiagnose. Mitteil. a. d. VIII. intern. Kongr. f. Hygiene u. Demographie in Budapest. Ref. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1894.
29. J. N. Dávalos, El muermo en la Habana. Crónica méd.-quir. de la Habana. 1893.
30. Derselbe, Contribucion al estudio de agua de coco como medio de cultivo etc. Crónica
31. Dieckerhoff u. Lothes, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1893.
32. Duval, Gasne et Guillemont, Observation de morve aiguë humaine. Arch. de méd. expér. et d'anat. path. 1896.
33. A. Eber, Über das Wesen der sog. Tuberkulin- u. Malleïnreaktion. Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin. Bd. XXI.
34. Derselbe, Arch. f. Veterinärwissensch. Bd. I. 1891.
35. Mc. Fadyean, The diagnostic value of the local reaction after malleïn. Journ. of comp. pathol. and therap.
36. O. Ferraresi e G. Guarnieri, Sovra un caso du morva nell' uomo. Estratto dagli Atti della R. Accad. Med. di Roma anno III. 1886—87. Ref. Baumgartens Jahresber. 1887.
37. E. Finger, Zur Frage der Immunität und Phagocytose beim Rotz. Zieglers Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie. Bd. VI. H. 4.
38. Finkelstein, Die Methode von Strauss zum schnellen Diagnostizieren des Rotzes. Centralbl. f. Bakt. 1892. I. Bd.
39. H. Foth, Über die praktische Bedeutung des trockenen Malleïns (Malleïnum siccum). Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. Bd. XX.
40. Derselbe, Über die praktische Bedeutung des trockenen Malleïns. Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. Bd. XIX. 1893.
41. Derselbe, Über Malleïn. Zeitschr. f. Veterinärkunde. Bd. IV. 1892.
42. Derselbe, Über Malleïn. Zeitschr. f. Veterinärkunde. Bd. IV. 1892.
43. Gamaleïa, Sur l'exaltation de la virulence du bacille morveux. Ann. de l'inst. Pasteur. 1890.
44. Gutzeit, Über Malleïn. Zeitschr. f. Veterinärkunde. Bd. IV.
45. H. Hallopeau et E. Jeanselme, Étude clinique et expérimentale sur un cas d'infection farcino-morveuse chronique. Ann. de dermat. et de syphil. 1891.
46. Hartge, Ein Fall von Malleus humidus acutus beim Menschen. St. Petersburger med. Wochenschr, 1890.
47. F. Hendrikx, Evolution de la morve aiguë à la suite d'une injection de malléïne chez un cheval atteint de morve chronique. Ann. de méd. vétér. T. XLI.

48. Hertel, Allgemeine Tuberkulose mit Rotzerkrankung. Charité-Annalen. Bd. XVI. 1891.
49. Heyne, Über die Ergebnisse der Mallein-Impfungen im Regierungsbezirk Posen in den Jahren 1893—94. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1895.
50. Fr. Hutyra u. H. Preisz, Über den diagnostischen Wert des Malleïns. Deutsche Zeitschrift f. Tiermed. u. vergl. Pathol. Bd. XX.
51. Jakowski, Ein ungewöhnlicher Fall von chronischem Rotz beim Menschen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XVIII. 1891.
52. Derselbe, Ein ausserordentlicher Fall von chronischem Rotz beim Menschen. Ref. Centralbl. f. Bakt. 1890. Bd. II.
53. Januschke, Blutseruminjektionen zur Rotzdiagnose. Tierärztl. Centralbl. Bd. XVI. 1893.
54. A. Johne, Resultate der im Königreich Sachsen vorgenommenen Malleïn-Rotzimpfungen bei Pferden. Bericht über das Veterinär-Wesen im Königreich Sachsen. 1891. S. 192. Ref. Baumgartens Jahresber. 1892.
55. Kalning, Impfungen mit Rotzlymphe (Malleïn). Archiv f. Veterinärwissensch. Bd. I. 1891.
56. Kiemann, Akuter Rotz. Wiener klin. Wochenschr. 1888.
57. Th. Kitt, Bericht über die an der Seuchen-Versuchsstation in München und Lenggries während des Sommers 1884 vorgenommenen Arbeiten und Experimente. Jahresbericht d. k. Centr.-Tierarzneisch. in München. 1883—1884. Leipz. 1885. (Vogel.) Ref. Baumgartens Jahresber. 1885.
58. Derselbe, Nachtragsnotiz zu dem Kapitel Versuche über die Züchtung des Rotzpilzes. Baumgartens Jahresber. 1886.
59. Derselbe, Impfrotz bei Waldmäusen. Centralbl. f. Bakt. 1887. Bd. II.
60. Derselbe, Über Impfrotz bei Wühlratten. Österr. Monatsschr. f. Tierheilkunde. 1888.
61. J. Kowalewsky, A propos du diagnostic de la morve par inoculation au chat. Journal de méd. vétér. T. XLIV. 1893.
62. D. Kranzfeld, Zur Kenntnis des Rotzbacillus. Org. Centralbl. f. Bakt. 1887. Bd. II. S. 273.
63. Kresling, Sur la préparation et la composition de la malleïne. Arch. d. sc. biolog. publ. par l'inst. imp. de méd. expér. à St. Pétersbourg. 1892. T. I. Ref. Centralbl. f. Bakt. 1895. Bd. I.
64. Kutscher, Zur Rotzdiagnose. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XXI.
65. E. Leclainche et L. Montané, Étude sur l'anatomie pathol. de la morve pulmonaire. Ann. de l'inst. Pasteur. T. VII. 1893. p. 481.
66. Lizicyn, Übertragung von Pferderotz auf Katzen. Wratsch. 1888. Ref. Centralbl. f. Bakt. 1889. Bd. II.
67. Löffler, Die Ätiologie der Rotzkrankheit. Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. I. 1886.
68. Löffler u. Schütz, Deutsche med. Wochenschr. 1882.
69. Lussana e Romaro, Sulla morva. Arch. ital. di clinica med. 1889.
70. Martinotti, Über die Einwirkung der Sulfocyanate auf den Verlauf einiger Infektionen. Centralbl. f. Bakt. 1895. Bd. II.
71. J. Neimann, La Malléïne en Russie. Revue vétér. T. XVIII. 1893. Ref. Baumgartens Jahresber. 1893.
72. E. Neisser, Ein Fall von chronischem Rotz. Berl. klin. Wochenschr. Bd. XXIX.
73. Nocard, Recueil de méd. vétérinaire. 1893.
74. Derselbe, Über die transluciden Lungentuberkel beim Pferde. Ref. Berliner tierärztl. Wochenschr. 1896.
75. Pilavios, Das Malleïn als Heilmittel gegen Rotz. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1893.
76. E. F. Plá, Farcino agudo etc. Crónica méd.-quir. de la Habana. 1891.
77. Preisz, Über das Malleïn. Mitteil. aus d. VIII. intern. Kongr. f. Hygiene u. Demogr. Ref. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1894.
78. Preusse, Beiträge zur Ätiologie der Rotzkrankheit. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1889.
79. Derselbe, Impfungen mit Rotzlymphe. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1889.

80. Preusse, Mitteilungen über den diagnostischen Wert der Einspritzungen von Tuberkulin und Mallein. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1893.
81. Derselbe, Die Beurteilung der Malleinreaktion. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1894.
82. M. Rieck, Zur Diagnose der Rotzkrankheit. Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin. 1888. S. 107.
83. Rózsahegyi, Ref. Pester med. chirurg. Presse. 1882.
84. A. Rudenko, Bakteriolog. Untersuchung der Lymphdrüsen im Kehlgange rotzkranker Pferde. Orig. Centralbl. f. Bakt. 1889. Bd. I.
85. M. Rudenko, Bakteriolog. Untersuchung der Halslymphdrüsen von rotzkranken Pferden. Aus dem Laboratorium von Prof. A. Rajewsky in Charkow. 1889. Ref. Centralbl. f. Bakt. 1889. Bd. II.
86. J. Rudovsky, Über die Impfungen mit Mallein. Österr. Zeitschr. f. wissensch. Veterinärkunde. Bd. V. 1894.
87. O. Sacharow, Beiträge zur Biologie des Rotzkontagiums etc. Arch. f. Veterinär-Wissenschaft. Bd. I. 1893.
88. Sadowsky, Immunisierungsversuche mit Rotzkulturen. Russkaia Medicina. 1891.
89. Schattenfroh, Über die Wirkung von Bakterien-Proteïnen auf rotzkranke Meerschweinchen mit besonderer Berücksichtigung des Malleïns. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XVIII.
90. Schindelka, Tierärztl. Centralbl. 1893. S. 5—6.
91. Derselbe, Einige Erfahrungen über die Anwendung des Malleïns als diagnost. Mittel. Österr. Zeitschr. f. wissenschaftl. Veterinärkunde. Bd. V. 1894.
92. Schütz, Die grauen, durchscheinenden Knötchen in den Pferdelungen. Arch. f. wissenschaftl. u. prakt. Tierheilk. Bd. XXI.
93. Schweinitz u. Kilborne, Ref. in „Österr. Monatshefte 1893."
94. M. E. Semmer, Über gutartige, heilbare Formen des Rotzes. Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. Bd. XX.
95. Derselbe, Sur la valeur diagnostique, prophylactique et thérapeutique de la malléïne et d'autres substances. Arch. d. sc. biol. publ. par l'inst. imp. de méd. exp. à St. Pétersbourg. T. I.
96. E. Semmer et A. Wladimirow, Sur la valeur diagnostique des injections de malléïne. Arch. d. sc. biol., publ. par l'inst. imp. de méd. expér. à St. Pétersbourg. 1892. T. I. p. 745. Ref. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1893.
97. Sherrington, Experiments on the escape of bacteria with the secretions. Journal of Pathology and Bacteriology. Edinburgh and London. 1893. February. Ref. Centralbl. f. Bakt. 1893. Bd. I.
98. Sirena ed Alessi. Influenza del dissecamento su alcuni microorganismi patogeni. (Einfluss des Eintrocknens auf einige pathogene Mikroorganismen.) Rif. med. 1892.
99. G. Sittmann, Ein Fall akuter Rotz-Infektion beim Menschen. Ann. d. städt. allgem. Krankenhäuser. München. 1894.
100. Smith, On the influence of slight modifications of culture media on the growth of bacteria as illustrated by the glanders bacillus. The journal of comparative med. and veter. archives. March 1890. Ref. Baumgartens Jahresber. 1889.
101. J. Strauss, Sur la vaccination contre la morve. Compt. rend. de l'acad. d. sc. de Paris. T. CVIII. 1889.
102. Derselbe, Revue vétérinaire. 1889.
103. A. Tedeschi, Über die Wirkung der Inokulation des Rotzes in die Nervencentra. Orig. Centralbl. f. Bakt. 1892. T. II.
104. Derselbe, Beitrag zum Studium der Rotz-Meningitis. Virchows Arch. Bd. LXXX.
105. A. Weichselbaum, Zur Ätiologie der Rotzkrankheit des Menschen. Wiener med. Wochenschr. 1885.

Wenngleich bereits ältere Forschungen bezüglich der Rotzkrankheit uns zu wertvollen Kenntnissen führten und wichtige Thatsachen aufdeckten, so

beginnt doch die wissenschaftliche Behandlung dieser Krankheit leicht begreiflicher Weise erst mit der Entdeckung des Erregers derselben.

Schon Babes und Havas (9), bald darauf Rózsaheggi (83) dürften den Erreger des Rotzes in der Gestalt eines feinen, unbeweglichen Bacillus im Eiter von rotzkranken Menschen gesehen haben. Das Verdienst, einen Bacillus als Erreger dieser Krankheit unzweifelhaft nachgewiesen und denselben zugleich vielseitig studiert zu haben, gehört Löffler (68).

Morphologische und biologische Eigenschaften des Rotzbacillus.

Die von Löffler geschilderte und von sämtlichen späteren Forschern bestätigte Eigenheit des Rotzbacillus sich ungleichmässig zu färben, ist derzeit nicht befriedigend erklärt. Die sich schwach färbenden Stellen werden von Kranzfeld (62) und Babes (3) für Involutionserscheinungen gehalten, ähnlich deutete sie Löffler; während selbe von Kitt (57), Weichselbaum (105) und Baumgarten (12) für Sporen gehalten werden. Sind die Ansichten über diesen Punkt sehr verschieden, und gelingt die Sporenfärbung dem einen Forscher, dem anderen nicht, so ist es wohl möglich, dass diese schwer färbbaren Abschnitte der Rotzbacillen nicht immer gleicher Natur sind; und so lange wir nicht in den fraglichen Gebilden alle anderen Eigenschaften entdecken, die wir von echten Sporen kennen, wird man gewiss kein Recht haben auf Grund der zuweilen gelingenden Sporenfärbung allein dieselben als Sporen zu betrachten.

Die Morphologie des Rotzbacillus wurde von Babes (8) durch die Beobachtung ergänzt, dass unter gewissen Bedingungen dieser Bacillus Verästelung, ferner eine Kapsel aufweist.

Nachdem Löffler gezeigt hatte, dass gekochte Kartoffeln ein ausgezeichneter Nährboden für Rotzbacillen sind, wurde vielfach die Erfahrung gemacht, dass schwach saure oder nicht alkalisierte Nährstoffe diesen Bacillen zuträglicher sind; nach Kresling (63) gedeihen sie am besten auf Kartoffeln, deren Säuregehalt 0,1—0,3 ccm einer $^{1}/_{10}$ Normal-Natronlauge beträgt; nach Smith (100) gedeihen sie ebenfalls gut auf nicht neutralisiertem Glycerinagar. Nach Daválos (30) bildet die Milch der Kokosnuss eine bessere Nährflüssigkeit für den Rotzbacillus, als die Fleischbrühe. Im allgemeinen scheint ein Zusatz von Glycerin das Wachstum und die Gift-Produktion des Rotzbacillus wesentlich zu fördern. (Löffler [67], Foth [42], Bang [11]).

Die Abtötungsversuche von Löffler (67) mittelst Trocknen, Hitze und Desinfektionsmittel stehen im Einklang mit den älteren, die geringe Widerstandsfähigkeit des Rotzvirus beweisenden Angaben; nach denselben sind an Seidenfäden getrocknete Reinkulturen nach wenigen Wochen lebensunfähig; einmaliges Aufkochen, 10 Minuten langes Einwirken von 55° C., wenige Minuten einwirkende 3% Karbolsäure, 1:5000 Quecksilber-Chlorid, 1%

hypermangansaures Kali töten Kulturen sicher ab. Das Austrocknen betreffend wurden diese Angaben Löfflers im wesentlichen bestätigt durch Sirena und Alessi (98), die feststellten, dass mit Kultur getränkte Fäden über Schwefelsäure getrocknet nach 35, im Thermostaten bei 37° C. in 31 Tagen, frei in der Sonne hingegen nach einem Tage keine lebenden Keime mehr enthalten. Wenn aber nach Löfflers Erfahrungen die Rotzbacillen der Austrocknung ausnahmsweise bedeutend länger, auf drei Monate lang widerstehen können, so darf man vielleicht mit einigem Rechte schliessen, dass diese Bacillen, wenn auch keine echten Sporen, doch gewisse resistentere Formen besitzen.

Bonome (16) fand, dass der Rotzbacillus vor Austrocknung geschützt bei 70° C. 6 Stunden lang lebensfähig und virulent bleibt, während er bei 75—100° in 3—6 Minuten abgetötet wird; Trocknen bei 25° C. tötet ihn binnen 10 Tagen.

Den Fäulnis-Bakterien widerstehen die Rotzbacillen nach Cadéac und Malet (20) 15—20 Tage.

Experimenteller Rotz. Virulenz. Vererbung.

Nachdem bereits Löffler nachgewiesen, dass unsere gewöhnlichen Versuchstiere zum Teil einer natürlichen Immunität geniessen gegenüber der Impfung mit Reinkulturen, wie z. B. die weisse Maus, weisse Ratte, die Vögel, zum Teil aber sehr empfänglich sind, und dass besonders die Feldmaus wegen des kurzen (3—4 Tage dauernden) Verlaufes der Krankheit ein sehr geeignetes Versuchsmedium abgiebt; seither wurde in dieser Richtung mit den verschiedensten Objekten experimentiert. Kitt (59, 60) fand die Wald- und Wühlmaus, so auch den Igel, weisse Mäuse aber nur ausnahmsweise, empfänglich [1]); Kranzfeld (62) bediente sich zu Impfzwecken mit Vorliebe der Zieselmaus, die gleichfalls binnen kurzem (4—10 Tagen) eingeht. Ferner wurden von manchen Forschern (Kranzfeld, Rudenko (84), Sacharow (87), Foth (42) Kowalewski (61) Katzen, von anderen (Balizky [10], Tedeschi [103]) auch Hunde als besonders empfänglich und zu diagnostischen Impfungen geeignet empfohlen. Der Impfrotz all dieser Tiere bietet entweder jene pathologischen Veränderungen dar, die für Rotz bereits lange her bekannt sind, oder es erfolgt der Tod in einigen Tagen so zu

1) Die obigen Angaben über eine fast obsolute Unempfänglichkeit weisser Mäuse gegen Rotz kann ich auf Grund einiger meiner wiederholten Versuche nicht bestätigen; wahrscheinlich aber spielte hierbei die hohe Virulenz meiner Kulturen eine Rolle. Ich sah wiederholt weisse Mäuse innerhalb 48 Stunden an septikämischen Rotz eingehen, nach Injektion von 1—2 Tropfen Bouillon-Kultur; ebenso sah ich bei langsameren Verlaufe charakteristische Veränderungen der Nasenhöhle mit Periostitis, in einem Falle sogar rotzige, käsigeiterige Veränderung der Frontallappen des Gehirns und ihrer Häute.

sagen septikämisch, ohne namhafte anatomische Veränderungen, bloss mit feinen Knötchen der Milz, Leber und Lunge (Löffler, Foth, Gamaleïa [43], Kranzfeld).

Von Bedeutung und besonderem Interesse sind jene Impfversuche, welche das Verhältnis zwischen Virus und Empfänglichkeit gewisser Organe beleuchten; sie beweisen ohne jeden Zweifel, dass das in den Organismus gelangte Virus bei Bewerkstelligung der krankhaften Veränderungen gewisse Organe bevorzugt, und das mit einer zuweilen pathognomonischen Konsequenz.

Nachdem die Erkrankung der Hoden und Schwellung des Hodensackes bei Impfrotz bereits früher bekannt gewesen, zeigte Strauss (102), dass dieses Symptom nach intraperitonealer Impfung von männlichen Meerschweinchen sich schon nach wenigen Tagen zu erkennen giebt und ein sicheres Zeichen der Rotz-Erkrankung sei. Dieses Verfahren wurde vielfach nachgeprüft und im ganzen bestätigt; so sah Einkelstein (38) dieses Symptom bei intraperitonealer Impfung nach 2—3 Tagen, bei subcutaner Impfung erst nach 10 bis 12 Tagen auftreten.

Der absolute Wert der Straussschen Methode wurde aber herabgesetzt dadurch, dass es Nocard (73) gelang mittelst einer Streptothrixart, Kutscher (64) aber durch intraperitoneale Impfung eines bisher unbekannten Bacillus eine ganz ähnliche Hodensack-Schwellung hervorzurufen.

Die überraschende, von Löffler festgestellte und für die Beurteilung des natürlichen Rotzes beim Menschen sowie bei den Pferden wichtige Thatsache, nämlich, dass an beliebiger Stelle geimpfte Versuchstiere nicht selten an Nasenrotz erkranken, wurde seither wiederholt bestätigt. Ein von Kitt (58) ins Ohr geimpftes Kaninchen bekam Nasenrotz, ebenso ein von Csokor (26) subcutan geimpftes Schaf, ein von Preusse (78) in die Blutbahn geimpftes Pferd; desgleichen sah Tedeschi bei seinen in die Nervencentra geimpften Tieren zuweilen Nasenrotz.

Von besonderer Wichtigkeit sind Nocards (74) Fütterungsversuche, nicht nur weil sie auf einen bisher gewiss zu wenig beachteten Infektionsmodus hinweisen, sondern auch weil sie die Frage jener kleinen, durchscheinenden Knötchen der Lungen, die erst seit Verwendung des Malleïns häufig gefunden werden, einigermassen beleuchten. Nachdem er nach Verfütterung von virulenten Kulturen bei einem Maulesel in den Lungen jene miliaren Knötchen fand, wiederholte er diesen Versuch an 10 Tieren (Pferd, Esel, Maultier); in sämtlichen ergaben sich ausser anderen Läsionen in 3—14 Tagen jene transluciden Knötchen der Lungen. Mit Wasser stark aufgeschwemmte Kulturen ergaben ein ähnliches Resultat. Nocard weist aber zugleich auf die Schwierigkeit hin, aus diesen Knötchen den Rotzbacillus nachzuweisen; er zerrieb 20 solcher Knötchen im Mörser, und besäte damit vier Kartoffel- und Serumgelatine-Röhrchen; davon blieben vier steril, auf den übrigen gediehen im ganzen 7 Kolonien des Rotzbacillus.

Durch zahlreiche Versuche stellte Tedeschi (103) fest, dass nach Impfung in das Centralnervensystem nicht nur empfängliche sondern auch weniger empfindliche Versuchstiere (z. B. weisse Ratten) sehr rasch (in 15—85 Stunden) an Rotz zu Grunde gehen; dabei zeigte sich besonders bei Hunden Papiloretinitis und Chorioiditis mit charakteristischen Knötchen. Durch solche wiederholte Impfungen, besonders wenig empfänglicher Tiere war eine auch in die Kulturen übergehende Erhöhung der Virulenz zu erkennen.

Nach Impfung in die vordere Augenkammer entwickelt sich nach Martinotti (70) eine Iritis mit Knötchen.[1])

Bezüglich der Infektion durch die unverletzte Haut und durch Einatmung berichten Babes (25) und Nocard (25), dass es ihnen gelang, durch Einreibung von Kulturen Meerschweinchen rotzkrank zu machen; Babes (3) ferner, dass er nach Einatmung pulverisierter Kulturen bei Meerschweinchen Rotz hervorrief; desgleichen konnte Rudenko (85) durch Impfung in die Trachea und in die Stirnhöhle bei Pferden typischen Rotz erzeugen; dem gegenüber konnten Cadéac und Malet (19) durch direkte Trachealinjektion (von Rotzmaterial, nicht Kultur) Esel nur ausnahmsweise infizieren.

Das längst bekannte Variieren der Virulenz des Rotzgiftes in verschiedenen Ländern und Zonen wird durch die an Pferden gemachten Erfahrungen von Semmer (94) und Babes (7) für Südrussland (südlicher Rotz) und Rumänien bestätigt; dasselbe giebt sich aber auch während des Versuches kund. So erhöht sich nach Gamaleïa (43) die Virulenz der Rotzbacillen durch fortgesetzte Überimpfung auf die Zieselmaus, nach Tedeschi (l. c.) durch Impfung in die Nervencentra, nach Foth (l. c.) durch Weiterimpfung auf junge Katzen; hingegen hat Dávalos (29) wiederholt feststellen können, dass das dem Menschen entstammende Rotzgift schwächer ist, als jenes der Pferde; und nach Sacharow (87) ist das aus Katzen stammende Virus für Pferde geschwächt. Nach Finger (37) sollen unempfänglichen Tieren (weissen Mäusen) einverleibte Rotzbacillen bereits in 24 Stunden ihre Lebensfähigkeit eingebüsst haben; noch bevor dies geschehen, ist auch ihre Virulenz bedeutend gesunken.

Die bereits vor der Entdeckung des Rotzvirus wohlbekannte Thatsache, dass die Rotzkrankheit von der Mutter auf den Fötus übergreifen kann, wurde durch Cadéac und Malet (19) auch experimentell erwiesen, indem es diesen Forschern gelang, durch Infizierung 13 trächtiger Versuchstiere (Pferde, Hunde, Meerschweinchen) in zwei Fällen rotzkranke Junge zu eruieren. Die von

---

1) Da ich über rotzige Iritis nur diese Angabe Martinottis kenne, halte ich es für statthaft, zwei eigene Versuche zu berühren, wo in die Bauchhöhle geimpfte Meerschweinchen an rotziger Iritis erkrankten; das eine zeigte zehn Tage nach der Infektion am oberen Rande einer Iris ein mohnkorngrosses Knötchen, der Humor trübte sich, es entwickelte sich ein Hypopyon; das Knötchen vergrösserte sich und erfüllte später die vordere Augenkammer. Beim anderen Meerschweinchen erschienen am siebten Tage drei kleine grauweisse Knötchen auf der linksseitigen Iris mit Trübung der vorderen Kammer und Conjunctivitis.

Ferraresi und Guarnieri (36) bei rotzkranken trächtigen Meerschweinchen beobachteten Blutungen der Placenta spielen bei der intrauterinen Rotzinfektion gewiss eine bedeutende Rolle; doch können nach Bonome (16) die Rotzbacillen auch durch die unveränderte Placenta in den Fötus gelangen.

Histologisches.

Baumgarten (13) hat dargethan, dass das Rotzknötchen, das spezifische Gebilde des Rotzes, seiner Entstehung nach ein Mittelding zwischen Abscess und Tuberkel darstellt; der erste Anfang der Knötchenbildung ist die Erscheinung von epithelioiden Zellen mit Zeichen der Karyokinese, ausnahmsweise auch mit mehreren Kernen. Diese epithelioiden Zellen entstehen aus fixen Zellen des Bindegewebes, der Gefässe oder des betreffenden Parenchyms; vom Rande des Knötchens her beginnt später eine Infiltration durch ausgewanderte Leukocyten, die infolge von Segmentierung und Zerfall ihres Kernes Eiterkörperchen näher stehen, als die Leukocyten des Tuberkels; endlich erfolgt Erweichung und Zerfall des Knötchens, während an dessen Umfange der geschilderte Vorgang weiter schreitet. Langhanssche Riesenzellen sah B. in Rotzknötchen nicht. Der Rotzknoten ist somit kein einfacher Abscess, wie ihn Csokor (27) beschrieb, er hat aber dessen Aussehen, sobald die epithelioiden Zellen durch die Leukocyten verdeckt werden.

Mit diesen Angaben stimmen die Untersuchungen von Tedeschi (103) überein, der bei Lungenrotz ausser Leukocyten und zerfallenen Epithelien auch vielkernige Zellen sah. Nach Leclainche und Montané (65) beginnt in den Lungen die Knötchenbildung mit einer perilobulären Lymphangoitis; die Lobuli selbst erkranken erst sekundär von der Peripherie her unter dem Bilde einer fibrinösen Pneumonie, später folgt Leukocyteneinwanderung und Verkäsung, während an der Peripherie epithelioide Zellen und junges Bindegewebe erscheint. Im interlobulären Gewebe entstehen lymphoide Herde („Lymphadenome“), desgleichen werden die Wände der Blutgefässe und Bronchien kleinzellig infiltriert. Auch Unna (Histopathologie) findet eine frühzeitige Beteiligung der Blutgefässe und schildert vor allem sehr eingehend die Kernveränderungen, die er unter dem Namen Chromatotoxis zusammenfasst. Ihm hat sich auch Ehrich (Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. 18) im wesentlichen angeschlossen.

Cornil (25) teilt mit, dass bei Meerschweinchen nach Einreibung von Kulturen in die Haut die Haarfollikel zum Teil erweitert erscheinen und Rotzbacillen enthalten; um den benachbarten Gefässen zahlreiche Wanderzellen; das Epithel des Haarfollikels ist verdickt, in seinen äusseren Schichten sind Wanderzellen, Bacillen und Karyokinese, im perifollikulären Gewebe Entzündung, dessen Lymph- und Blutgefässe sind bakterienhaltig. Übereinstimmend hiermit berichtet Babes (3), dass bei Infektion durch die Haut

die Rotzbacillen in die Haarfollikel dringen und von hier in die Lymphspalten gelangen.

Ein förmlicher Streit hat sich entwickelt um die Deutung jener kleinen, grau-durchscheinenden Knötchen, die in Pferdelungen seit Verwendung des Malleïns häufig gefunden werden. Es stehen sich diesbezüglich zwei Ansichten gegenüber, nämlich die von Nocard (74), wonach diese transluciden Knötchen wirkliche junge Rotzknoten sind, die er durch Fütterung (s. o.) bei Versuchstieren wiederholt hervorrufen konnte, in denen aber Rotzbacillen nur spärlich vorhanden, und deshalb schwer nachweisbar sind; nach einer anderen, hauptsächlich durch Schütz (92) und Csokor vertretenen Ansicht, sind die genannten Knötchen nicht rotziger, sondern anderer Natur. Nach Csokor (28) sind es Embolien; auch genügt die Anlage von Kulturen nicht, da es ähnliche Bakterienkulturen giebt, sondern es müsse immer auch ein Impfversuch gemacht werden. Schütz hingegen hält die grauen durchscheinenden Knötchen in den Pferdelungen auf Grund vieler negativer Impfversuche für keine rotzigen Veränderungen, und oft konnte Künnemann und Olt (92) in solchen Knoten einen kleinen Rundwurm nachweisen[1]).

Im Blute finden sich die Bacillen bei Versuchstieren besonders in akut verlaufenden Fällen (Löffler, Weichselbaum, Ferraresi und Guarnieri). Nach Ferraresi sind im Blute immer nur wenig Bacillen vorhanden und stets in Leukocyten eingeschlossen; Urin und Sperma waren immer bacillenfrei, Galle hingegen stets bacillenhaltig. Sowohl bei Versuchstieren wie beim rotzkranken Menschen kann der Urin den Rotzbacillus enthalten, desgleichen nach Sherrington (97) auch bei subcutaner oder intravenöser Impfung von Versuchstieren. Ehrich (l. c.) beschreibt in Lunge und Haut das Vorkommen von intravaskulären Rotzknoten, die zum Teil reichlich Bacillen enthielten.

Ferraresi und Guarnieri (l. c.) fanden bei einem mit Rotz infizierten trächtigen Meerschweinchen Blutungen in der Placenta, und konnten im extravasierten Blute Rotzbacillen nachweisen; es ist hiermit auf einen Modus der fötalen Rotzinfektion hingewiesen.

Ein verschiedenes Verhalten der Leukocyten den Rotzbacillen gegenüber beobachtete Finger (37); es soll bei empfänglichen Tieren nach Injektion der Bacillen zu einer Ansammlung von Leukocyten kommen, ohne dass jene durch letztere geschädigt würden, während bei unempfänglichen

---

[1]) Auf Grund eigener Untersuchungen solcher Knötchen aus Lungen von Pferden, die auf Malleïn reagierten, muss ich mich der Nocardschen Deutung anschliessen. Ich fand wiederholt mohnkorn-, ja bis pfefferkorngrosse, grau durchscheinende, gallertartige Knötchen, stets in wegen positiver Malleïnreaktion verdächtigen Pferden, die weder Embolien, noch Hüllen tierischer Parasiten sein konnten und mit denen ich wiederholt erfolglose Impf- und Kulturversuche anstellte; nach mühsamer mikroskopischer Durchforschung aber fand ich zuzuweilen in solchen Knoten inmitten von Zellen, die jungem Bindegewebe entsprechen, einige morphologisch mit Rotzbacillus übereinstimmende Bacillen.

Tieren, z. B. bei der weissen Maus, an der Injektionsstelle Leukocyten überhaupt nicht erscheinen, die Bacillen aber doch Virulenz und Lebensfähigkeit einbüssen.

Diagnose des Rotzes.

Zur schnellen Feststellung des Rotzes beim Pferde empfiehlt v. Chelchowski (23) die Exstirpation von submaxillaren Lymphdrüsen und deren mikroskopische Untersuchung auf Rotzbacillen; da aber in solchen Lymphdrüsen Rotzbacillen sehr schwer und oft gar nicht nachweisbar sind, auch in Fällen von unzweifelhaftem Rotz, so wird von Rieck (82) das Anlegen von Kulturen aus solchen Drüsen zu diagnostischen Zwecken empfohlen.

Nach Rudenkos (84) Versuchen sind die submaxillaren Lymphknoten bei Pferden thatsächlich ein sehr feines und wertwolles Reagens. Rudenko impfte zumeist mit Kulturen, wohl auch mit rotzigem Nasenausfluss Pferde an verschiedenen Stellen (in Nase, Lunge, subcutan) und exstirpierte nachher in verschiedenen Zeitintervallen, von 1—21 Tagen, die submaxillaren Lymphdrüsen, und es gelang ihm in jedem Falle mittelst Kartoffelkultur den Rotzbacillus nachzuweisen. Er wiederholte dies später mit demselben Erfolge; solche infizierte Drüsen haben eigentlich noch kein krankhaftes Aussehen, sie sind bloss saftreicher, weich, wachsartig.

Balizky fand im Hunde ein sehr geeignetes Versuchstier; wie immer geimpft (subkutan, in Lunge, Blutbahn, Bauchhöhle, Trachea, Augenkammer) erkrankt der Hund mit ziemlich konstanten Läsionen (55 Versuche); 18 Stunden nach der Impfung konnte er den Rotzbacillus im Organismus des Hundes bereits nachweisen.

Wegen der kurzen Incubationsdauer (2—3 Tage) empfehlen Lizicyn (66) und Kowalewsky (61) für diagnostische Zwecke Katzen; die Impfstelle schwillt an, wird zu einem Geschwür, später kommt es zu Metastasen, und der Tod erfolgt spätestens nach zwei Wochen.

Der Strausschen Methode, der Impfung in die Bauchhöhle männlicher Meerschweinchen, und ihres diagnostischen Wertes wurde bereits oben gedacht.

Toxine. Malleïn.

Kurz nach der Entdeckung des Tuberkulins teilte Kalning (55) mit, dass die Kulturen der Rotzbacillen einen Stoff enthalten, der bei rotzigen Pferden Temperaturerhöhung hervorruft, während dies bei gesunden Pferden nicht beobachtet wird. Diese Nachricht wurde binnen kurzem zum Ausgange ausgedehnter Versuche.

Das Malleïn selbst wurde von verschiedenen Forschern auf verschiedene Weise dargestellt. Kalning (l. c.) bereitete sein erstes Malleïn durch Ex-

traktion fester Kulturen durch Wasser, Sterilisieren und Filtrieren; Preusse (79) und Preisz (77) durch Extrahieren aus alten Kartoffelkulturen, Sterilisieren und Filtrieren. Foth (40, 41) bereitet sein Malleïn aus vier Wochen alter Glycerinpeptonbouillon, dampft bei 75° auf 1/10 des ursprünglichen Volumens ein und filtriert durch Papier, dann durch den „Fliesspapierbrei“. Diese Flüssigkeit ist auch im unsterilisierten Zustand brauchbar; durch die Sterilisation verliert sie einen Teil ihrer Wirksamkeit. Durch Fällung mit absolutem Alkohol und Trocknen im Vacuum über Schwefelsäure macht Foth aus diesem Malleïn sein trockenes Malleïn (39), welches den Vorzug hat nicht zu verderben, wie die flüssigen, die „von Bakterienwucherungen zersetzt werden“. Preisz (l. c.) hat gezeigt, dass das Malleïn einen Zusatz von Quecksilber-Sublimat ganz gut verträgt, und dass es auf solche Weise dem Verderben entzogen werden kann.

Auf ähnliche Weise, nämlich aus Glycerinpeptonbouillon, wurde das Malleïn von anderen Experimentatoren hergestellt, namentlich von Roux und Bang (11).

Auf jede beliebige Weise gewonnen, besitzt das Malleïn im wesentlichen stets die gleichen Eigenschaften, deren wichtigste die Temperatursteigerung bei rotzkranken Pferden ist; dies ist in Tausenden von Fällen von zahlreichen Forschern festgestellt; Dieckerhoff (31), Preusse (80), Heyne (49), Eber (34), Nocard, Schindelka (90, 91), Semmer und Wladimirow (96), Johne (54), Foth (l. c.), Babes (7), Mac Fadyeau (35), Hutyra und Preisz (50).

Eine für Rotz charakteristische, sogenannte „typische“ Malleïnreaktion besteht nach Preusse (81) darin, dass die Körpertemperatur mehr oder weniger rasch um 1,5° C. ansteigt, kurze Zeit oben anhält, und allmählich zur Norm zurückkehrt. Nach Foth (39) kann sicher auf Rotz geschlossen werden, wenn (nach 0,06—0,1 trockenen Malleïns) die Körperwärme um 2° C. oder noch darüber steigt; nicht sicher ist die Diagnose bei einer Temperatursteigerung von 1,5°—1,9°. Eine Wärmesteigerung von 1,4° C., oder eine solche, die „atypisch“ verläuft, ist für Rotz nicht bezeichnend. Nach Johne (l. c.) beginnt die Reaktion durchschnittlich 7,2 Stunden nach der Injektion, und erreicht ihr Maximum 12,8 Stunden.

Eine Temperaturerhöhung von 2° C. deutet nach Schindelka (l. c.) mit Bestimmtheit auf Rotz; 1,5°—2° C. macht rotzverdächtig, weniger als 1,5° deutet nicht auf Rotz.

Nach Neimann (71) steigt die Körperwärme bei rotzigen Pferden 10—14 Stunden nach der Injektion um 2,5—3° C., 1—2° C. ist verdächtig.

Nach Hutyra und Preisz beginnt die Temperatursteigerung 4 bis 6 Stunden nach der Einspritzung des Malleïns, erreicht ihr Maximum in der 8.—14., selten in der 16.—20. Stunde, und kehrt noch innerhalb 24—36 Stunden zur Anfangstemperatur zurück; eine Erhöhung von 1,5° C. gestattet keinen

sicheren Schluss auf Rotz, mehr als 1,5° C. bedeutet hingegen immer Rotz. Auch fanden Hutyra und Preisz, dass die maximale absolute Körperwärme ein sicherer Anhaltspunkt ist, als die Erhöhung selbst, und dass eine Körpertemperatur von 39,4° C. als sichere positive Malleïnreaktion zu erachten wäre.

Nach Semmer und Wladimirow ist Rotz zugegen, wenn nach 8 bis 15 Stunden die Körperwärme um 1,5—3° C. steigt; nach Nocard, wenn die Steigerung 2° C. oder mehr beträgt, während 1—2° C. verdächtig ist; eine Steigerung unter einem Grade ist bedeutungslos.

Ausser der Temperatursteigerung werden von sämtlichen genannten Beobachtern auch andere allgemeine und auch lokale Erscheinungen verzeichnet, so wie Schüttelfrost, Mattigkeit, Abnahme der Fresslust, Schweiss, Anschwellung der Injektionsstelle; es wird ihnen aber fast ausnahmslos eine untergeordnete Bedeutung zugeschrieben; zwar bemerkt Semmer und Wladimirow (l. c.), dass bei rotzigen Pferden die Geschwulst der Injektionsstelle 2—3 Tage lang sich vergrössert, während sie sich bei nicht rotzigen Pferden bald verliert; auch Mac Fadyean hält die letztgenannte Lokalreaktion für wichtig.

Nach Hutyra und Preisz können in Fällen von nicht unzweideutiger thermischer Reaktion jene anderen Reaktionserscheinungen nützlich gemacht werden.

Als ein Zeichen der Malleïnwirkung wird ferner die Exacerbation von sichtbaren Krankheitsprozessen, z. B. stärkere Schwellung der Geschwüre und Schleimhaut, und vermehrter Ausfluss der Nasenhöhlen erwähnt (Hutyra und Preisz); bei nach Malleïnimpfung getöteten Pferden wurden nicht selten frisch entzündliche, hyperämische Erscheinungen um die Rotzherde beobachtet (Johne, Hutyra und Preisz, Dieckerhoff, Preusse [l. c.]) und endlich konnte auch ein Akutwerden des Rotzes nach Malleïneinspritzung beobachtet werden (Hendrikx (47), Pilavios (75), Preusse, Hutyra und Preisz).

Von sämtlichen Beobachtern wird zugegeben, dass ausnahmsweise auch nicht rotzkranke Pferde auf Malleïn ähnlich reagieren können, wie rotzkranke; und Cadiot (21) giebt an, dass auf grosse Dosen (circa achtfache) gesunde Pferde mit einer Temperaturerhöhung von 2° C., schwerem Atem, Lokalgeschwulst reagieren.

Sonstige Krankheitszustände scheinen die Reaktion des Malleïns nur selten zu beeinflussen; Hutyra und Preisz bekamen keine Reaktion bei Druse, Sarkom, Phlegmone, Pleuropneumonie, Geschwüren, Morbus maculosus, Bothriomykose; umso beachtenswerter ist, dass Schindelka bei Pferden mit Lungenemphysem behaftet, wiederholt eine der typischen ähnliche Malleïn-

reaktion erhielt, ebenso in einem Falle von Pleuropneumonie und in einem anderen von Abscess der Peribronchialdrüsen[1]).

Semmer und Wladimirow betonen, dass bei anderen Krankheitsprozessen zwar eine Temperatursteigerung von 1—2° C. erfolgen kann, dass aber in solchen Fällen die Anschwellung der Injektionsstelle ausbleibt.

Die Wertschätzung der diagnostischen Bedeutung des Malleïns ist in hohem Grade abhängig von der Deutung jener geringfügigen Veränderungen der Lungen, jener transluciden grauen Knötchen, die bei auf Malleïn reagierenden Pferden nicht selten gefunden werden, und die bereits oben besprochen wurden.

Nach einer Zusammenstellung von Hutyra und Preisz (l. c.) gab das Malleïn in 213 aus Deutschland gesammelten Fällen von positiver Reaktion in 95,7 % der Fälle eine richtige Diagnose; in 143 aus Frankreich gesammelten positiven Reaktionen in 99,3 %, in 104 eigenen Fällen 95,2 %. Nach Rudowsky (86) eruiert das Malleïn den Rotz mit einer Genauigkeit von 72,91 % nach Babes (7) mit einer solchen bis zu 90 %.

Die physiologische Wirkung des Malleïns beruht nach Hutyra und Preisz darauf, dass im rotzkranken Organismus sich eine gewisse spezifische Substanz befindet, die in Berührung mit dem Malleïne die Reaktionserscheinungen hervorruft; nach Eber (33) wäre das Malleïn (sowie das Tuberkulin) eine toxigene Substanz, aus denen die gesteigerte Zellenenergie des rotzkranken Organismus eine fiebererregende Substanz, das Melleopyrin erzeugt.

Nach Artaud (2) löst die Injektion von Malleïn bei Versuchstieren eine Steigerung der Sekretion (Schweiss, Speichel) aus, sie schwächt die Herzthätigkeit und erhöht den Druck in den Blutgefässen.

Zur Feststellung der Frage, ob die Wirkung des Malleïns eine spezifische ist oder nicht, wurden in dieser Richtung auch mit anderen Substanzen Versuche gemacht. Semmer (95) fand, dass die Stoffwechselprodukte des B. prodigiosus und B. coli eine ähnliche, obgleich geringere Reaktion hervorzurufen vermögen, wie das Malleïn. Desgleichen berichtet Schattenfroh (89), dass er mit Bakterienproteïnen, nach Buchners Methode gewonnen, sowohl bei gesunden wie bei rotzkranken Meerschweinchen eine Reaktion erhielt; zugleich spricht er sich dahin aus, dass die Malleïnwirkung nicht dem Bakterienproteïn, sondern den Stoffwechselprodukten zuzuschreiben sei. Das wirksame Agens der Rotzbacillen soll eigentlich nach Gutzeit (44) ein in Alkohol und Äther löslicher, mit Quecksilberchlorid fällbarer flüchtiger Körper sein, der bei Fällung der Bouillonkulturen mittelst Alkohol bloss mitgerissen wird.

---

[1]) Die Eigentümlichkeit, dass Lungenemphysem (ohne Rotzerkrankung) einer der typischen ganz ähnliche Malleïnreaktion auszulösen vermag, kann ich auf Grund einiger Fälle bestätigen; bei konstatiertem Emphysem wird man sonach das Malleïn diagnostisch nicht verwerten können.

Ausgehend von dem Gedanken, dass der Organismus rotzkranker Tiere einen dem Malleïne ähnlichen Körper enthalten müsse, spritzten Semmer (95) und Januschke (53) Blutserum solcher Tiere in rotzkranke Pferde, ohne aber eine Reaktion beobachtet zu haben, während es Boschetti (18) gelang, auf ähnliche Weise bei rotzkranken Pferden eine Temperaturerhöhung von 1—2 ° C. zu erzielen.

Babes (6) konnte mit dem Serum vom Rinde, nach Ausfällung der Zellelemente und des Albumins mittelst Zinkpulvers, bei rotzigen Tieren Fieber erzeugen, bei gesunden hingegen nicht.

Immunisierung.

Nachdem bereits Charrin (22) berichtete, dass auch tiefgreifende rotzige Erkrankung Tiere gegen eine neue Infektion nicht schützt, versuchte Strauss (103) Hunde durch intravenöse Impfung kleiner Dosen gegen Rotz zu immunisieren; auf diese Weise sollen zwar Hunde gegen Infektion in die Blutbahn immun gemacht werden können, aber nicht gegen Ansteckung durch Skarifikation.

Noch vor Entdeckung des Malleïns fanden Finger (l. c.) und Babes (5), dass die Kulturen der Rotzbacillen ausser giftigen auch immunisierende Stoffe enthalten; Finger machte die Erfahrung, dass bei Kaninchen nach lokaler Infektion die Symptome geringfügiger sind, wenn gleichzeitig eine fünf Minuten bei 100 ° C. sterilisierte Kultur intravenös dargereicht wurde; eine ähnliche Gegenwirkung sollen sterilisierte Kulturen auch auf das gleichzeitig mit ihnen in die Blutbahn gebrachte Virus ausüben; endlich sollen beim Kaninchen wiederholte lokale Infektionen mit allmählich schwächeren Reaktionen einhergehen.

Ähnlicherweise konnte Babes (5) durch die alkoholische Fällung von Bouillonkulturen, mit seinem „Morvin“, das toxische und immunisierende Eigenschaften besitzt und Fieber und zuweilen Konvulsionen verursacht, Versuchstiere immunisieren, ja sogar zwei Pferde vom chronischen Rotz heilen.

Mit bei 62 ° C. sterilisierten Kulturen behandelte Sadowsky (88) 20 Tage lang vier Katzen und ein Fohlen subcutan; die Katzen starben zum Teil später, als die Kontroltiere, eine blieb jedoch am Leben; das Fohlen blieb trotz erfolgter Impfung mit virulentem Material gesund.

In der Voraussetzung, dass dem Blute der gegen Rotz immunen Rinderrasse ein immunisierendes oder heilendes Prinzip innewohne, behandelten Chenot und Picq (24) Meerschweinchen vor und nach der Infektion mit Rotz durch Rinderblutserum, und kamen zu dem Resultate, dass auf diese Weise der sonst in fünf Tagen letale Ausgang bis zu 21—42 Tagen verzögert, oder überhaupt verhindert wurde; bei der Sektion war bei so behandelten

Tieren eine Verhärtung und Verkalkung der rotzigen Läsionen zu konstatieren. Semmer (94) berichtet, dass Helman ein Pferd durch wiederholte Malleïninjektionen gegen künstliche Ansteckung immunisieren konnte; das aus diesem Pferde genommene Serum hatte die Eigenschaft, sowohl die Disposition von Katzen und Meerschweinchen gegen Rotz zu verringern, als die Virulenz des Rotzbacillus zu schwächen.

Diesen positiven Erfolgen von Immunisierungsversuchen gegenüber stehen mehrere negative. Schweinitz und Kilborne (93) konnten mit einer aus Kulturen mittelst Alkohol gefällten Albumose Meerschweinchen gar nicht immunisieren. Nach Bonome und Vivaldi (87) sind die auf Malleïn äusserst empfindlichen Katzen zwar an dieses Gift zu gewöhnen, dennoch gelingt es nicht, dieselben zu immunisieren oder nach erfolgter Infektion zu heilen.

Die Stoffwechselprodukte der Rotzbacillen auf Kartoffeln sind nach Sacharows (87) Erfahrung giftig für Versuchstiere, sie immunisieren aber nicht, erhöhen vielmehr die Disposition für Rotz. Über erfolglose Immunisierungsversuche mittelst Malleïn berichtet des weiteren Schindelka.

Heilung.

Die Idee der Heilung des Rotzes wurde besonders nach Einführung des Malleïngebrauches zu diagnostischen Zwecken vielfach rege; jene Erfahrung fast aller Experimentatoren, dass Pferde, die auf die erste Malleïneinspritzung stark reagierten, nach wiederholten Injektionen immer schwächer reagieren, und dass zuletzt jede Reaktion ausbleiben kann, veranlasste zuerst Nocard anzunehmen, dass sich bei solchen Tieren unter dem Einflusse des Malleïns eine Abheilung des Rotzes vollziehe. Pilavios (75) veröffentlichte acht Fälle, wo nach 40—45 Tagen hindurch öfters wiederholten Malleïnimpfungen die anfangs bestandenen klinischen Anzeichen des Rotzes geschwunden sind. Johne will gleichfalls bei einem acht Tage nach der Malleïnimpfung sezierten Pferde eine gutartige Granulation der Trachealgeschwüre beobachtet haben. Ähnlicher Ansicht ist Semmer und nimmt sogar an, dass die Abheilung erfolgt ist, sobald auf Malleïn keine Reaktion mehr erfolgt.

Bonome (15) konnte Meerschweinchen mittelst Malleïn nur selten und nur dann heilen, wenn selbe mit geschwächtem Virus infiziert gewesen; auch ein Pferd mit experimentell erwiesenem Rotze konnte er auf ähnliche Art heilen. Er empfiehlt sonach das Malleïn für Heilzwecke, aber nur dessen kleinste noch reaktionsfähige Dosen. Da Bonome zugleich die Beobachtung machte, dass die Rotzbacillen im Blutserum mit Malleïn behandelter Hunde bereits binnen 24 Stunden zerstört werden, so glaubt er die Heilwirkung auf die baktericide Eigenschaft der malleïnisierten Tiere zurückführen zu können; dem gegenüber giebt aber Bonome selbst an, dass die Rotzbacillen auch im Blutserum rotzkranker Pferde nicht gedeihen und nach 30 Tagen absterben.

Auch Babes gelang es mit seinem Morvin (s. o.) zwei chronisch rotzkranke Pferde zu heilen, und Semmer (94) will an einem mit Rinderblutserum behandelten Pferde bei der Sektion die rotzigen Veränderungen in Heilung begriffen gefunden haben.

Rotz des Menschen.

Als Beweis für die Thatsache, dass die Rotzkrankheit ausschliesslich eine die Familie der Einhufer begleitende Seuche darstellt und dass die Bedingungen ihrer Erhaltung und Fortpflanzung allein an die genannte Tiergattung gebunden sind, dafür liefert Dávalos (29) eine interessante Angabe. Auf der Insel Cuba war nämlich die Rotzkrankheit bis zum Jahre 1872 unbekannt; damals aber wurde aus den Vereinigten Staaten ein rotzkrankes Pferd auf die Insel gebracht, und bereits in den nächstfolgenden zwei Jahren starben 18 Menschen an Rotz, und von 1888—1893 wurden 89 wohlkonstatierte Rotzfälle verzeichnet.

Bakteriologisch diagnostizierte Fälle von Rotz beim Menschen werden beschrieben von Weichselbaum (l. c.), Kiemann (56), Lussana (69), Besnier (14), Hallopeau und Jeanselme (45), Jakowski (51—52), Hartge (46), Arrufat (1), Hertel (48), Plá (76), Tedeschi (104), Neisser (72), Sittmann (15), Babes (4), Bonome (99), Duval, Gasne et Guillemont (32) und Ehrich (bakteriolog. Diagnose von Lubarsch). Das klinische und anatomische Bild, unter welchem sich in diesen Fällen die Krankheit repräsentierte, ist ein mannigfaltiges; fast alle Erscheinungen des Rotzes der Einhufer und Versuchstiere können zum Ausdrucke kommen, auch tritt wie bei jenen die Bevorzugung gewisser Organe, so der Haut, Nasenhöhle, Gelenke, Hoden, auch beim Menschen überraschend zu Gesicht; auch hier kann sich der Krankheitsprozess von mehreren Tagen bis zu einigen Jahren hinziehen.

Kiemanns Fall begann mit dem Bilde eines Rheumatismus, um nach drei Wochen mit allgemeiner Pustelerruption letal zu enden; im Blut und Urin konnte der Rotzbacillus nachgewiesen werden. Über einen ähnlichen, später mit Pusteln und tiefgelegenen Infiltrationen endenden Fall berichtet Jakowski und Sittmann, letzterer konnte Bacillen auch im Blute nachweisen. Fälle mit Geschwüren der Nase und Lippen, mit erysipelatöser Schwellung der Nase und blutig-serösem Ausfluss, Lymphadenitis und Lymphangoitis, anfangs aber an Influenza erinnernden Symptomen beschreiben Besnier und Hartge. Bei einem Falle von chronischem Rotze mit Osteomyelitis der Unterschenkelknochen sah Tedeschi eine tödliche Rotzmeningitis. Neisser nennt einen Fall mit Geschwüren eines Augenwinkels, der Nasenscheidewand, des Zahnfleisches, der Epiglottis.

Von besonderem Interesse sind jene Fälle, wo die Infektion von der unverletzten Haut aus geschehen zu sein scheint; Arrufat berichtet über

einen Mann, der sich aus Stallgefässen zu waschen pflegte und in der Pferdeschwemme badete; er bekam Fieber, dem nach einigen Tagen ein Exanthem uud später Pusteln und Drüsenschwellungen folgten; am zehnten Tage erfolgte der Tod. Auch Babes glaubt für zwei Fälle eine Ansteckung durch die unverletzte Haut annehmen zu müssen.

In Hallopeau und Jeanselme's Falle handelte es sich um einen sechs Jahre sich hinziehenden Rotz; in den ersten drei Jahren zeigten sich wiederholt Phlegmonen, nachher trat eine Latenz von drei Jahren ein, worauf sich akuter, tödlicher Rotz entwickelte.

Auch bei rotzkranken Menschen wurde das Malleïn bereits versuchsweise in Anwendung gebracht. Babes fand, dass $^{1}/_{10}$ der für Pferde gebräuchlichen Malleïndose auch bei Menschen eine Reaktion herbeiruft, und dass es unschädlich sei. Bonome (15) behandelte einen 16jährigen Knaben (Rötung und Geschwüre der Nasenschleimhaut, Vereiterung der Halsdrüsen, im Eiter Rotzbacillen) durch 35 Tage 15mal mit Malleïn (2—8 Tropfen); die erste Injektion hatte eine starke Reaktion: Schüttelfrost, Schwellung der Nasenschleimhaut, nach 7—8 Stunden eine Temperaturerhöhung bis 39,8° C. zur Folge. Die späteren Injektionen waren von stets geringeren Reaktionen gefolgt, es trat allgemeine Besserung ein, die Drüsen schwellten ab, die Geschwüre heilten, der Nasenausfluss wurde gering.

---

d) Das venerische Geschwür und die im Verlaufe desselben entstehenden Leistenbubonen.

Von

Eduard Lang und **Karl Ullmann**, Wien.

Litteratur[1]).

1. Ch. Audry, Sur l'importance du chancre mixte. Annales de Dermat. et Syph. 1897. p. 1464.
2. Derselbe, Das Vorhandensein des Ducrey-Unnaschen Bacillus im Bubo des Ulcus simplex vor Auftreten des Eiters. Monatshefte f. prakt. Dermatologie. Bd. XX. Nr. 5.
3. Baumgarten, Litteratur des Jahres 1894. Kapitel Syphilis u. vener. Geschwür. Jahresb. 10. Jahrg. Erschienen 1896. p. 305.
4. T. Buschke, Über Pathogenese des weichen Schankers und der venerischen Bubonen. Vortrag gehalten am V. Kongress der deutschen dermatol. Gesellschaft am 25. IX. 1894 in Graz. Bericht erschienen 1896 bei Braumüller. Wien.
5. Boinet, Ulcère phagédaenique de Tonkin. Marseille méd. Nr. 5—11. 1894.
6. R. Campana, Uretrite chronica ed ulces semplice contagioso. Gaz. delli ospedali e delli cliniche. 1895. 15. VI. Nr. 72.
7. Cheinisse, Chancre des doigts. Journal des malad. cut. et syph. 1894. p. 12.
8. Colombini, Einige Worte über den Streptobacillus des weichen Schankers. Monatshefte. 1896. Bd. XXIII. H. 12. p. 84.
9. A. Ducrey, Noch einige Worte über das Wesen des einfachen kontagiösen Geschwürs. Monatsh. f. prakt. Dermat. 1895. XXI. Nr. 2.
10. P. Damany, Le bacille du chancre mou. Gaz. hebd. de méd. et chir. 1895.
11. Deutsch, Ätiologie und Therapie der Bubonen. Vortrag im Vereine Ungar. Dermatologen und Urologen. Arch. f. Dermat. u. Syphilis. 1897. Bd. 38. S. 102.
12. W. Dubreuilh, Sur une epidemie de chancres mous. Journ. de maladies. cutan. et syphil. 1897. p. 46.
13. Emery et Sabourand, Chancre mou de la langue. Annal. de Dermatol. et Syph. 1896. Séance de la Soc. franç. de 15. II. 1896.
14. A. Favre et L. Babegat, Der Bacillus des venerischen, gangränösen Schankers und der Bacillen des Hospitalbrandes. Virchows Archiv. Bd. 145. 1896.
15. Frank, Phagedaenismus bei Ulcus molle. Original in der Festschrift zu Ehren Lewins, herausgegeben von dessen Schülern. 1895.

---

[1]) Es erscheint hier hauptsächlich die Litteratur der Jahre 1895 und 1896, nur ausnahmsweise auch die der früheren Jahre berücksichtigt.

16. Fiocco, Ulcus venereum serpiginosum. Giorn. ital. delle malat. ven. e de la pelle. 1895. Ref. Monatsh. 1895. Bd. XXI.
17. M. Isatschik, Ungewöhnliche Lokalisation des Ulcus molle. Ruskaja Mediz. 1894. Nr. 31.
18. A. Jordan, Über die Mikroorganismen des Ulcus molle. St. Peterburger med. Wochenschrift. 1896. Nr. 1.
19. Rud. Krefting, Über Chancre mixte sowie eine Bemerkung über Fingers Auffassung des Ulcus molle. Monatshefte f. prakt. Dermat. 1895. Bd. XXI. Nr. 9.
20. E. Lang, Das venerische Geschwür. 1887. Verl. Bergmann.
21. J. Lemaistre, Citiert bei L. Brocq und L. Jaquet. Précis élémentaire de Dermatol. p. 217.
22. Mastrosimose, Rapports du chancre mou et de bubon avéc les saisons. Giorn. ital. delle mal. vener. et de la pelle. 1895.
23. G. Maréchal, Recherches sur l'Auto-Immunisation contre la Syphilis. Microbe specifique de la Syphilis. La méd. mod. 1896. Nr. 96.
24. Mibelli, Die Diagnose und Behandlung des einfachen urethralen Schankers. Giorn. ital de mal. vener. de la pelle. 1895.
25. J. Miekley, Statistische Beiträge zur Lehre des auf Ulcus molle folgenden Bubo inguinalis.
26. J. Neumann, Syphilis. XXIII. Bd. der von Nothnagel herausgegebenen speziellen Pathol. u. Therapie. Kapitel: „Das vener. Geschwür".
27. Nicolle, Recherches sur le chancre mou. Thèse de Paris. 1893.
28. Petrini de Galatz, Le bacille de Ducrey et les inoculations en serie du chancre simple. IV. Kongr. der Deutschen Dermat. Gesellsch. in Breslau. Bericht 1894 bei Braumüller.
29. Raff, Ätiologie der venerischen ulcerösen und nicht ulcerösen Bubonen. Bericht über die Verhandl. d. V. Kongresses d. Deutsch. Dermat. Gesellsch. in Prag. Bericht 1896 bei Braumüller.
30. J. Rille, Zur Ätiologie der Bubonen. Ibid. 1896.
31. Rouanet, Weicher Schanker der Regio supraclavicularis. Archiv méd. de Toulouse. 1895. Nr. 1 u. 2.
32. Rotter, Über eine eigenartige Form von Hautgangrän. Archiv f. klin. Chirurgie. Bd. XLVIII.
33. P. G. Unna, Die verschiedenen Phasen des Streptobacillus ulceris mollis. Monatshefte. 1895. Nr. 2.
34. K. Ullmann, Zur Pathogenese und Therapie der Leistendrüsenentzündungen. Wiener med. Wochenschr. 1891. Nr. —.
35. M. v. Zeissl, Über den gegenwärtigen Stand der Erkenntnis des Schankergiftes. Wiener med. Wochenschr. 1896. Nr. 2 u 3.

Nachdem bereits E. Lang und G. Nobl (Vergl. Ergebnisse d. a. P. I.) und E. Finger (Ebendas. IV.) der Atiologie und Pathologie des venerischen Geschwüres ausführliche Besprechungen haben zu Teil werden lassen, bleibt es uns für diesmal vorbehalten, die Frage nur in soweit zu berühren, als die wissenschaftlichen Ergebnisse der Jahre 1895, 1896 und 1897 noch nicht verwertet wurden.

In dem Masse als die Ducrey-Unnaschen Bakterienbefunde weitere Bestätigungen erfahren und im Sekrete kontagiöser venerischer Geschwüre als Diplobacillus, in dem Geschwürsgrunde und den Rändern derselben, demnach im Gewebe selbst, auch als Kettenbacillus nachgewiesen werden (Audry, Buschke, Damany, Emery und Sabouraud, Jordan, Raff, Rille, v. Zeissl, Dubreuilh, Isatschik) gewinnen dieselben selbstverständlich von Jahr zu Jahr an ätiologischer und diagnostischer Bedeutung.

Als verlässlichste Methode ihres mikroskopischen Nachweises dient nach wie vor die Färbung mit alkalischem Methylenblau (Boraxmethylenblau) und Entfärbung mit schwacher Essigsäure (Buschke, Rille, v. Zeissl).

Doch eignen sich, was für Sekretuntersuchungen auf dem Deckglase wichtig ist, da es das Aufsuchen wesentlich erleichtert, zur Darstellung auch Doppelfärbungen (Nicolle, Colombini, Petrini). Die mangelnde Jodfestigkeit des Doppelbacillus ermöglicht jedenfalls die gesonderte Darstellung derselben von den verschiedenartigen, im Geschwürseiter häufig mit vorkommenden jodfesten Bakterien.

Auch die bis dahin noch strittige Frage über die Identität des „kurzen, plumpen, an den Ecken abgerundeten, in der Mitte etwas eingeschnürten und sich an dieser Stelle weniger anfärbenden, exquisiten Doppelpunktbacillus" Ducreys mit dem schlankeren, stets homogenen, kettenförmig angeordneten Gewebsbacillus Unnas wurde mittlerweile von den beiden hier wohl am ehesten massgebenden Forschern in befriedigender Weise zur Lösung gebracht.

Ducrey nämlich einerseits sah selbst zahlreiche Übergangsbilder an den Enden der Ketten, insoferne, als die Bacillen dort auch im Gewebe mit abgerundeten Enden erscheinen.

Unna andererseits erklärt in Übereinstimmung damit, dass die auch ihm wohlbekannten Differenzen als morphologische Veränderungen aufzufassen seien, welche je nach der Tiefe der Gewebsschichte, geartet sind. Die dem Bacillus ursprüngliche Kettenform findet sich noch im Gewebe, wo er jünger ist, also in der Phase „des kräftigen Angriffes auf das Gewebe". Mit zunehmendem Alter, unter dem Einflusse der Phagocytose bröckeln die Ketten ab und verändern die Bacillen ihre Form, bis sie als Eiterbacillus konstant bleiben und als Doppelbacillus erscheinen. — Nahezu alle bisherigen Versuche, den Erreger des venerischen Geschwüres ausserhalb der menschlichen Haut, also auf künstlichen Nährböden zu züchten, müssen als gescheitert angesehen werden; gegenteilige Berichte über positive Züchtungsresultate (Maréchal) auf erstarrtem Menschenblute sind schon wegen der Unklarheit der Schilderung, aber auch wegen ihres Widerspruches zu allen von Anderen unternommenen Versuchen, als nicht vertrauenswürdig, mit allergrösstem Vorbehalte aufzunehmen.

Die relative Seltenheit des Vorkommens typischer venerischer Geschwüre ausserhalb der Genitalsphäre, — noch Ricord leugnete bekanntlich den Chancre cephalique — ihre immerhin nicht zu leugnende Ähnlichkeit mit anderen ulcerösen Prozessen in der Haut und Schleimhäuten verleiht den Ducrey-Unnaschen Erregern gerade bei den peri- und extragenitalen Geschwüren eine hohe diagnostische Bedeutung und gelang ihr Nachweis auch bereits in Sekreten von an den Fingern (Ronanet) der Regio supraclavicularis (Cheinisse) und der Zungenspitze (Emery und Sabouraud) etablierten, übrigens auch klinisch prägnanten, venerischen Ulcerationen.

Ist nun demnach die Ätiologie des typischen venerischen Geschwüres so gut wie sichergestellt, so bedürfen gewisse Abarten oder Ausartungen desselben, obwohl sie klinisch längst ziemlich scharf abgegrenzt erscheinen, noch in mancher Beziehung der Klarstellung. Zu diesen Vorkommnissen gehören die Diphtheritis und die Nosokomialgangrän. Diese Veränderungen sind zweifellos, falls sie sich dem einfachen venerischen Ulcus hinzugesellen und das typische Krankheitsbild durch die Bildung der bekannten weissen, scharf abgegrenzten Belege, andererseits durch den Zerfall des Geschwürsgrundes in schwarzen, zunderartigen Schorf, gänzlich verändern, jedesmal auf eine sekundäre Infektion mit anderen infektiösen Keimen zurückzuführen. Der Nachweis des Fehleisenschen Bacillus der Wunddiphtherie für die erstgenannten Formen steht allerdings für diese Form des venerischen Geschwüres noch aus; dagegen wurden für die gangränöse Form des Geschwüres schon die verschiedenartigsten Bakterien nachgewiesen (Rotter, Boinet, A. Favre und L. Babegat), so dass es wohl am wahrscheinlichsten ist, dass die Gangrän des venerischen sowie die anderer Geschwürsprozesse durch verschiedene Arten vielleicht ubiquitärer septischer Keime hervorgerufen werden kann.

Auch für das Zustandekommen der sogenannten Phagedän sowie des serpiginösen Fortschreitens venerischer Geschwüre hat man oft genug spezifische Bakterien verantwortlich machen wollen (Fiocco). Der klinische Charakter und Verlauf solcher Geschwüre, so wie der Umstand, dass diese Formen bei Übertragung von einem Individuum auf das andere, an letzterem nur gewöhnliche typische Geschwüre erzeugen, spricht eher dafür, dass hier teils die ungünstige Lokalisation der Geschwüre (Sitz im phimotischen Vorhautsacke) teils Gefässveränderungen und Konstitutionsanomalien wie sie bei Säufern, Arthritikern, tuberkulösen, senilen und kachektischen Personen vorzukommen pflegen, die eigentliche und oft einzige Ursache des abnormen Verlaufes abgeben, der sich in Form einer eigenartigen Nekrobiose äussert und bei dem eine bakterielle Infektion mit Keimen ubiquitärer Natur, wenn überhaupt so nur als mittelbare Ursache des Fortschreitens zu betrachten sind.

Die Kombination des venerischen Geschwüres mit syphilitischer Initialmanifestation, ein erst seit Begründung der Lehre des Dualismus beider Kontagien richtig verstandenes, wenn auch lange Zeit in Frage gestelltes Vorkommen (Rollets Chancre mixte), hat durch positive Befunde der Ducrey-Unnaschen Erreger auch neuerdings eine wertvolle Bestätigung erhalten.

In Fällen solcher Mischinfektionen gelingt es in dem ersten Stadium des Prozesses, in denen derselbe noch völlig dem Charakter des venerischen Geschwüres entspricht, typische Impfgeschwüre in mehreren Generationen am Träger selbst zu erzielen und in Mutter- wie Tochtergeschwüren die Erreger nachzuweisen. Mit beginnender Reparation schwinden dieselben aus dem Sekrete, das auch nicht mehr autoinokulabel ist, dagegen induriert die Basis

des Geschwüres und es entwickeln sich die Erscheinungen des allgemeinen Syphilisausbruches in gewohnter Weise (Krefting).

Auch die Frage über die Natur der, dem Ulcus venereum folgenden, regionären Lymphdrüsenveränderungen gelangt nun allmählich in ein klareres Stadium. Thatsache ist es, das in dem, übrigens eigentümlich schleimigen, Buboneneiter, dem Produkte mortifizierter Drüsen und Bindesubstanz mikroskopisch wie kulturell bis jetzt, trotz zahlloser Untersuchungen regelmässig nur negative Befunde bezüglich der Bakterien erzielt wurden. Diese Thatsache zusammengehalten mit der alten klinischen Erfahrung, dass originärer Buboneneiter nicht inokulabel ist, spricht dafür, dass derartiger Eiter zur Zeit der Eröffnung des Drüsenabscesses entweder gar keine oder doch nur sehr spärliche Mikroorganismen enthält.

Anders verhält sich der sogenannte Geschwürsbubo. Dieser ähnelt in seinem klinischen Verlaufe mehr dem venerischen Geschwürsprozesse selbst als dem einfachen Bubo, enthält inokulabeln Eiter und in diesem sowie in dem noch nicht zerfallenen Drüsengewebe, sowie der Abscesswand Bakterien und zwar sowohl einfache Eitererreger (Pölchen, Ullmann) Staphylococcus albus und aureus als auch typische Ducrey-Unnasche Streptobacillen (Raff, Rille, Buschke, Audry). Insoferne aber der Nachweis zweifelloser Streptobacillen auch schon im Parenchym noch nicht vereiterter Drüsen noch uneröffneter Bubonen gelungen ist. (Audry hat ja die so lange bezweifelte Möglichkeit der Virulenz des Inhaltes auch uneröffneter Bubonen sichergestellt. Klinisch ist dieses Faktum übrigens durch alle jene verlässlichen Beobachtungen längst wahrscheinlich gemacht worden, nach welchen trotz hermetischen, streng aseptischen Abschlusses der nach allen Regeln der Kunst operierten Bubonen, ein Geschwürigwerden der Höhlenwunden zustande gekommen war, das hernach nur durch Anwendung intensiv wirkender Antiparasitica aufzuhalten beziehungsweise zu korrigieren war.

Da dieser Befund (Audry) an sich von grosser Wichtigkeit, bis jetzt noch zu selten, vor der Hand nur durch die Angabe, Sabourauds bestätigt wurde, der, gestützt auf ähnliche Befunde, direkt annimmt, dass die Ducrey-Unnaschen Bacillen stets in den Drüsen vorhanden seien und nur nach Art anderer Mikroorganismen, z. B. derer des Rotzes, im Momente, wo die Luft hinzutritt, sich verändern, indem sie unsichtbar d. h. incolorabel oder wenigstens schwer colorabel werden, erheischt diese wichtige Frage noch weiteres eifriges Studium.

Als Ursache der entzündlichen Erweichung des Drüsengewebes, z. B. der Leistenbubonen im Gefolge venerischer Geschwüre, herrschen demnach noch folgende Meinungen:

1. Nicht die Bakterien selbst, sondern deren Stoffwechselprodukte erzeugen die Vereiterung (Ducrey) (siehe Ergebnisse, I. Abt., S. 389 und II. Abt., S. 655).

2. Bei avirulenten Bubonen sind es bloss die resorbierten Toxine, bei virulenten ausserdem noch die Bakterien selbst (Streptobacillen, in einzelnen Fällen auch Staphylokokken oder andere Eitererreger) die im Wege der Lymphbahn in die Drüsensubstanz beziehungsweise periadenitische Gewebe gelangen und dasselbe zum Zerfalle bringen (Finger, Ullmann, Buschke, Audry-Sabouraud, Deutsch).

3. Die Virulenz des Bubos erfolgt nur nach Infektion desselben von aussen, etwa während oder nach der Operation, und zwar durch irgendwelche pyogene Bakterien einschliesslich der Geschwürsbakterien selbst (Pölchen).

Nach dem bisher Gesagten hat wohl die zweitgenannte Ansicht am meisten Wahrscheinlichkeit für sich.

Trotz aller dieser sich fortwährend mehrenden Beweise für die Spezifizität der Ducrey-Unnaschen Streptobacillen, giebt es hier doch noch Zweifler, die alle Arten von Eitererregern als genügend zum Zustandekommen venerischer Geschwüre betrachten. Sie vergessen, dass nicht jedes lokal bleibende überimpfbare Geschwür am Genitale oder in der Körperhaut, welches dem Ulcus venereum ähnlich ist, auch mit diesem identifiziert werden darf. Solche im Verlaufe von akuten ja selbst chronischen Entzündungsprozessen Balanitis, Gonorrhoe, Ekzem etc. häufig (ja ab und zu auch scheinbar spontan) auftretende pseudovenerische Geschwüre sind es, welche einzelne Autoren so Jullien, Campana, Finger und neuerdings den Bakteriologen Baumgarten zur Annahme geführt haben, dass es vielerlei Arten venerischer Ulcerationen gebe, in denen alle Arten Eitererreger, darunter auch der „ubiquitäre" Streptobacillus zu finden seien (Finger), und dass der Grad der Virulenz des Geschwüres nicht vom Vorhandensein eines bestimmten Erregers, sondern von der jeweiligen Symbiose des Erregers mit anderen pathogenen Keimen derselben abhänge [1]).

Letztere Ansicht wird hinfällig, sobald man sich an die klinischen Grenzen des typischen venerischen Geschwüres hält (Lang, Krefting).

Das in den letzten Jahren öfters statistisch erwiesene Schwanken in der Häufigkeit des Vorkommens des venerischen Geschwüres je nach der Jahreszeit, (Mastrosimose, Miekley) — Häufigkeit in der heissen Jahreszeit, Abnahme in der kalten — dürfte weniger auf die Temperatur als auf die mit derselben in Zusammenhang stehende Verschiedenheit in der Lebensweise, den Gebräuchen, Kleidung etc. der Träger zurückzuführen sein.

---

[1]) Ein derartiges pseudo-venerisches Geschwür offenbar kontagiösen Charakters ist auch die sog. Faulecke (Lang, vener. Geschwür, S. 42). Dieselbe wäre nach den Untersuchungen Lemaistres auf ein im Pfützenwasser ubiquitär vorkommendes Streptokokkenbakterium zurückzuführen, hat aber keinen ätiologischen Zusammenhang mit dem Ulcus venereum.

e) Syphilis des Bewegungsapparates.

Von

Eduard Lang und **Karl Ullmann**, Wien.

Litteratur[1]).

1. H. Asderson, Den syfilitische Artropat hos Sin a börn Hosp. Tidende. 4 R. 1. S. 1894.
2. J. Assada, Rachitisme et syphilis osseuse; essai de differenciation anatomique et clinique. Thèse Lyon. 1886.
3. Th. le Bachelier, Contribution à l'étude de la périostite syphilitique secondaire. Thèse Paris. 1881.
4. Chr. Bäumler, A. B. Duffin u. Berkely Hill, Bericht in den Transactions of the chir. Soc. 1870. Bd. III. p. 170. Schmids Jahrb. Bd. CL.
5. Bargioni siehe R. Taylor, Syphilitic lesions etc. Fall Nr. 12.
6. Th. Barlow, Syphilis und Rachitis. Med. Times and Gaz. Nr. 70. 1880. Schmidts Jahrb. Bd. CXCI. S. 54.
7. F. Berg, Die Syphilis in ihren Beziehungen zu Knochen- und Gelenkerkrankungen. St. Petersburger med. Wochenschr. 1894. Nr. 45.
8. Bier, Beitrag zur Kenntnis der Syphilome der äusseren Muskulatur. Mitteil. der chirurg. Klinik zu Kiel. 1888.
9. W. Boeck, Erfahrungen über Syphilis. Stuttgart 1875.
10. Bouisson, Mémoire sur les tumeurs syphilitiques des muscul. et de leurs annexes. Gaz. méd. de Paris. 1846. Nr. 28.
11. G. Bouilly, Comparaison des arthropathies rhumatismales, scrofuleuses et syphilitiques. Paris 1878.
12. Bosse, Über die interstitielle Keratitis hered. luet. Natur und ihren Zusammenhang mit Gelenkaffektionen. Inaug.-Diss. Berlin und Archiv f. Kinderheilkunde. Bd. XX.
13. Bowlby, Disease of many joints, probably of syph. origin. The British med. Journal. 28. X. 1893.
14. A. F. Büchler, Über Bursitis luetica.

---

[1]) Aus der über die einschlägigen Kapitel bestehenden sehr umfangreichen Litteratur sind hier nur die wichtigsten bis Ende des Jahres 1896 erschienen Facharbeiten und Lehrbücher berücksichtigt worden. Ein nahezu vollständiges Litteraturverzeichnis bis Ende 1890 findet man in J. K. Proksch, Die Litteratur über die venerischen Krankheiten, III. Bd. Bonn 1891. Verlegt bei Haunstein

15. Du Castel, Synovites syphilitiques. Ann. de Dermat. et Syphilis. 1896. p. 193.
16. Derselbe, Gommes syphilitiques; Atrophies musculaires multiples. Ann. de Dermatol. 1896. p. 1079.
17. M. Charpy, De la fragilité des os chez les syphilitiques. Ann. de Dermat. et de Syphil. 1885.
18. H. Chiari, Zur Kenntniss der gummösen Osteomyelitis in den langen Röhrenknochen Vierteljahrschr. f. Syph. u. Derm. 1884.
19. Chouet, De la Syphilis dans les bourses séreuses, articulaires, soucoutanées et tendineuses. Thèse Paris. 1874.
20. Clutton, Symetrical synovitis of the Knee in hereditary syphilis. The Lancet. 1886.
21. J. Comby, Rhachitisme et syphilis. Revue mens. des maladies de l'enfance. 1888. l. VI. p. 23.
22. Courtin, Myosite syphilitique suppurée et affection cardiaque concomitante. Journ. de méd. de Bordeaux. 1879 u. 1880.
23. Couteaud, Hygroma syphiliticum de la bourse psoas liaque. Gaz. hebd. 1891. Nr. 36.
24. Cohen, Lues der Knochen und Gelenke. Deutsche med. Wochenschr. 1883. Bd. 46.
25. Coulson, Syphilitische Geschwüre am Unterschenkel, welche mit dem Kniegelenke communizierten. Lancet 1888. Nr. 12.
26. M. Danlos, Syphilis mutilante d'origine infantile. Ann. de Dermatol. 1896. T. XI.
27. Derselbe, Arthropathies syphilitiques. Ann. de Dermatol. et Syphil. 1896. T. XI.
28. Davis Colley, Syphilitic disease of the knee joint. Lancet 1894. 6. I.
29. L. Derville et P. Vallin, Myositis gummosa. Journ. d. Sc. méd. 1894. Nr. 15. Ref. Monatsh. 1895. Bd. II. S. 39.
30. L. Defontaine, De la syphilis articulaire. Thèse Paris. 1894.
31. J. Déjérine, Cit. bei Virchow-Hirschs Jahresb. 1876. Muskuläre Atrophie im Gefolge von Syphilis.
32. Dittrich, Prager Vierteljahrschr. 1849. Bd. I. p. 20.
33. Discussion on congenital syphilis manifestations in bones and joints. Brit. med. Journ. Vol. II. Sept. 21. 1895.
34. E. v. Dühring, Klinische Vorlesungen über Syphilis. Hamburg u. Leipzig 1895.
35. Fr. Eschle, Beiträge zur Kasuistik der syphilit. Dactylitis. Ref. in Memorabilien. Okt. 1894.
36. E. Finger, Zur Kenntnis der syphilit. Gelenks-, Sehnen-, Sehnenscheiden- und Schleimbeutelerkrankungen. Wiener med. Wochenschr. 1884.
37. A. Fournier, Note sur les lésions des gaines tend. dans le syph. Gaz. hebd. 1868.
38. Derselbe, Rhumatisme articulaire subaigue au periode secondaire de la Syphil. Ann. de Dermatol. 1889.
39. Derselbe, Du pseudorhumatisme syphilit. de la periode secondaire. Gaz. des Hôpitaux. 1887. p. 209.
40. Derselbe, Des affections du systeme locom. dans la periode seconde. L'Union méd. 1843.
41. Derselbe, Tumeur blanche syphilitic. Journ. de méd. et chir. prat. Paris 1874.
42. Derselbe, La Syphilis héréditaire tardive. Paris 1886.
43. Derselbe, Vorlesungen über Syph. hered. tarda. Übersetzt von Körbl u. M. v. Zeissl. Wien 1894.
44. C. Fox, Syphilit. Dactylitis. Med. soc. London. Lancet 1892. p. 870.
45. S. Fränkel, Über Syphilis der Nasenschleimhaut. Virchows Archiv. f. 1879. Bd. XXV. S. 45.
46. Th. Fuchs, Hereditäre Lues und Riesenwuchs. Wiener klin. Wochenschr. 1895. Nr. 38.
47. M. Gangolphe, Contribution à l'étude de localisation articulaires de la syph. tertiaire. Ann. de Dermatol. et de Syphiligr. Paris 1885.
48. Derselbe, Ostéomyélite gommeuse; notes anatomo-patholog. Lyon. méd. 1888.
49. Gaston et M. Barasch, Syphilis héréditaire. Arrêts de développement multiples. Infantilisme. Ann. de Dermat. et Syphilit. Mai 1896.

50. Gerber, Spätformen der hereditären Lues in den oberen Luftwegen. Wien u. Leipzig 1894.
51. Th. Gies, Gelenkssyphilis. Deutsche Zeitschr. f. Chirurg. Leipzig. Bd. XV. (Synovitis pannosa.)
52. P. Gueterbock, Über hereditär syph. Erkrankungen der Gelenke. Langenbecks Arch. Bd. XXXI. H. 2 und Bd. XXIII. S. 298.
53. Haab, Zur Kenntnis der syphilitischen Epiphysenlösung. Virchows Arch. Bd. 66.
54. M. Hayek, Über das perforierende Geschwür der Nasenscheidewand. Virchows Arch. 1890. Bd. 120.
55. C. Hawkins, Über Myositis ossificans in individuo syph. Med. Gaz. London. 1843.
56. Heller, Über Dactylitis syphilitica. Verhandl. d. Berl. dermatol. Vereinigung v. J. Bd. VII. 1896.
57. O. Heubner, Syphilis hereditaria acquisita tarda im Kindesalter. Sonderabdruck aus Gerhards Handbuch f. Kinderkrankheiten. Tübingen 1896.
58. H. Hölder, Lehrbuch der vener. Krankheiten. Stuttgart 1851.
59. C. Hueter, Polyarthritis synovialis chronica bei Gonorrhoe und Syphilis. Klinik der Gelenkkrankheiten. 1870.
60. Hünnicken, Ein Fall von Syphilis hereditaria tarda. Deutsche med. Wochenschr. 1896. Bd. 3.
61. K. Hochsinger, Die Schicksale kongenital syphilit. Kinder. Wiener med. Wochenschr. Nr. 45—48.
62. Hutchinson, Abstract of a lecture on syphilitic joint diseases. British med. Journal. 16. 4. 1892.
62a. Derselbe, Syphilitic disease of the Knee joint. British med. Journal. London 1888. Nr. 1451.
63. J. Hunter, The Works of John Hunter with notes by G. Babington, edited by James F. Palmer.
64. C. Hawkins, Über Myositis ossificans. Citiert in v. Pithas Krankheiten der Extremitäten. Pitha-Billroth, Chir. u. Med. Gaz. London 1843.
65. G. A. Jastrebow, Zur Lehre von den syphilitischen Gelenksaffektionen. Aus der Klinik des Prof. Dr. Grube in Charkow. Chir. Westnik 1894.
66. Jaochimsthal, Über Knochendifformitäten bei hereditärer Lues. Deutsche med. Wochenschrift. Bd. XX. S. 21.
67. Iscovesco, Des rapports du rachitisme avec la syphilis. Arch. gén. de méd. 1887.
68. Jullien, Recherches statistiques sur l'étiologie de la Syphilis.
69. Derselbe, Ostéite syphilitique a forme névralgique gueri par la trepanation. La méd. mod. 1895. Nr. 6.
70. M. Kaposi, Pathol. u. Therapie der Syphilis. 1891.
71. Kassowitz, Syphilis u. Rhachitis. Wiener med. Blätter. 1881. S. 1270.
72. K. Koch, Die syphilitischen Finger- und Zehenentzündungen. Volkmanns Sammlung klin. Vorträge. 1890. Bd. 359.
73. M. Köhler, Muskelsyphilis und Aktinomykose. Char.-Ann. Bd. XIII.
74. Kremer, Beitrag zur syphilitischen Epiphysenlösung. Inaug.-Dissert. Berlin. 1884.
75. A. Kussmaul, Untersuchungen über konstitution. Merkurialismus etc. 1861.
76. Lancereaux, Des arthrites syhilitiques d'Union méd. Paris. 1873.
77. Derselbe, Les ostéites syphilitiques. Ann. de Dermat. et Syph. 1886.
78. Derselbe, Traité historique et pratique de la Syphilis. Paris 1877.
79. E. Lang, Vorlesungen über Pathologie u. Therapie der Syphilis. 2. Aufl. 1895 u. 1896.
80. Landerer, Einige Fälle von syphil. Gelenksaffektionen Erwachsener. Arch. f. klin. Chir. 1884. Bd. XXX. S. 217.
81. M. Labbé, Hereditäre Syphilis. Exostoses symmétriques des fémurs. Pseudoparalysis Ann. de Dermat. 1896. Nov.
82. W. Lewin, Über Myositis diffusa und interstitialis Char.-Ann. Bd. XVI.
83. Derselbe, Leiträge zur Lehre von der Syphilis II. Sogen. Spontanfraktur des Schlüsselbeins. Berl. klin. Wochenschr. 1894 Nr. 40.

84. E. Leyden, Über einen Fall von syphil. Wirbelerkrankung. Berl. klin. Wochenschr. 1889. S. 461.
85. Derselbe, Über Kniegelenksaffektionen bei Tabes. Deutsche med. Wochenschr. 1885. Nr. 50.
86. Lentz, Osteochondrytis syphil. u. Rachitis congenita. Inaug.-Diss. Göttingen 1895.
87. Legrain, Syphilis héréditaire et malformations congenitales
88. E. Ludwig und weiland E. Zillner, Über die Lokalisation des Quecksilbers im tierischen Organismus nach Vergiftungen mit Ätzsublimat. Wiener klin. Wochenschr. 1889. Nr. 45 u. 1890 Nr. 28—32.
89. A. Lücke, Die syphil. Dactylitis. Berl. klin. Wochenschr. 1867.
90. Mansurow, De la syphilis daus les bourses séreuses, articulaires, soucoutanées et tendineuses. Thèse Paris 1874.
91. C. Macnamara, Lectures on diseases of bones and joints. II. ed. London 1881.
92. Mayo, Treatise on Syphilis. London 1840.
93. Mauriac, Leçons sur les myopathies syph. Annales de D. et S. 1875/6.
94. Derselbe, Périostite epicranienne syph. précoce. Journ. de méd. et chirurg. prat. Paris 1884. LV. p. 305.
95. Derselbe, Lecons sur les maladies veneriennes. Paris 1883.
96. Derselbe, Mémoire sur les affections syphilitiques précoces du system osseux. Gaz. des hôpitaux. Paris 1872. Nr. 93—113.
97. Derselbe, Synovites tendineuses symptom. Gaz. des hôpitaux 1875.
98. Morgan, The syphilitic manifestations in bones and joints. British medical assoziation. British med. Journal 1895.
99. J. K. Mitchell, (Arthropathie.) American Journal of the medic. Tom. VIII. 1831, cit. bei Rotter. (Siehe Rotter.)
100. Mendel, Phlebitis, Myositis syphilitica. Annales de Derm. et Syph. 1895. II.
101. Mericamp, Contribution a l'étude des arthropathies syphilitiques tertiaires. Thèse Paris 1872.
102. F. Mraçek, Arthromeningitis syphil. in der sekundären Periode der Syphilis. Wiener med. Wochenschrift 1882. 9.
103. Moreau, Des affections syphilitiques tertiaires des bourses séreuses. Thèse Paris 1873.
104. Morell Lavallée, Syphilis héréditaire tardive. Les pseudotumeurs blanches syphilitiques etc. L'Union médicale 1888. Nr. 57.
105. S. Moos u. H. Steinbrügge, Die histologischen Veränderungen in den Weichteilen und im knöchernen Gerüste beider Felsenbeine eines tertiär Syphilitischen. Zeitschr. f. Ohrenheilk. Wiesbaden 1884/85.
106. Marfan et Toupet, Contribution à l'étude histologique des gommes syphilitiques. Ann. de derm. et syph. 1890. p. 637.
107. Angelo Mazuchelli, Sifilide muscolare. Annali univ. di med. Milano 1864.
108. J. Neumann, Syphilis 1896. Wien. Alfred Hölder. Bericht des k. k. allgem. Krankenh. 1883/4.
109. Derselbe, Über syphilit. Erkrankungen der Muskeln. W. med. Blätter 1884.
110. Derselbe, Beitrag zur Kenntnis der Myositis syph. Viertelj. f. Derm. u. Syph. 1888.
111. Derselbe, Spontane Fraktur des Humerus in Folge von Osteomyelitis gummosa. Wiener med. Blätter 1882. V. S. 1566.
112. Nélaton, Tumeurs syphil. de muscles. Gaz. des hôpit. Paris 1851. p. 349.
112a. Derselbe, Tumeurs syph. musculaires. Ibid. 1861. Nr. 59.
112b. Derselbe, Myositis syph. Ibid. 1867. Nr. 11.
113. G. Nobl, Knochensyphilis im recent. Stadium der Syphilis. Verhandl. d. Wiener derm. Gesellschaft. Archiv f. Derm. 1895. Bd. XX. S. 113.
114. Nunn, Syphilitic disease of the synovial theats of the extensor tendons on the dorsum of the foot. Transaction of the pathol. of London 1867. XVII.
115. Notta, Mémoire sur les rétractions musculaires. Arch. gen. de méd. Paris 1850. XXIV. et Observation de retraction musculaires syph. Monit. des hôpit. 1853. I. Nr. 77.
116. Oussas, Gangrène syphilitique. Annales de Derm. et Syph. 1895. p. 71.

117. **Panas**, Des exostoses fronto-orbitaires. Paris 1883. Comptes rendus de la Société clinique de Paris. France méd. 1879.
118. M. J. **Parrot**, Sur une pseudoparalyse causée par une alteration du système osseux chez les nouveau-nés atteints de syphilis héréditaire. Arch. de Physiol. normale. 1871/72. p. 319.
118a. **Derselbe**, The oss lesions of hered. syph. The Lancet. 1879. Bd. I. Nr. 96.
119. **Derselbe**, Hered. syph. and rhachitis. The Philadelph. med. and surg. Report. Vol. XLV. Nr. 9. Virchow-Hirsch Jahresb. 1881. Bd. 523.
120. **Olaf Petersen**, Partieller Radiusmangel bei einem syphilitischen Manne. St. Petersburger med. Wochenschrift 1880.
121. **Auguste Ed. Prevost**, Contribution à l'étude de la syphilis osseuse. Fractures spontanées des os longs chez les syphilitiques. Thèse Lille 1886.
122. C. **Rasch**, Syph. Gelenkkrankheiten. Arch. f. Derm. u. Syph. 1891 p. 91.
123. **Derselbe**, Un cas d'Arthrophytisme d'origine syphilitique. Annales de Dermatologie et de Syph. 1897. Nr. 8 et 9.
124. **Rendu**, Über Störungen der Motilität in der Heredosyphilis. Deutsche med. Wochenschrift 1895. 8. VIII.
125. **Regnier**, Myosite syphilitique diffuse. Arch. gen. de méd. Paris 1879.
126. **Renvers**, Zur Kenntnis der syph. Gelenkerkrankungen. Vortrag geh. in der Berliner dermat. Vereinigung. 13. II. 1894. Dermat. Zeitschr. Bd. I.
127. **Reuter**, Zur Kenntnis der Motilitätsstörungen bei der hereditären Syphilis. Deutsche med. Wochenschrift. Nr. 32. 1895.
128. M. P. **Regnard**, Note sur la composition chimique des os dans l'arthropathie des ataxies. Gaz. méd. de Paris 1880.
129. **Ricord**, Neueste Vorlesungen über Syphilis. Deutsch von Gerhard. Berlin 1848.
130. **Derselbe**, Traité des malad vénér. 1851.
131. **Derselbe**, Sur le rétraction musculaire. Arch. gen. de méd. Paris 1857.
132. **Richet**, Sur les tumeurs blanches. Mémoire de l'académie impér. de Paris 1853. XVII.
133. O. **Risel**, Zur Kasuistik d. syph. Finger- u. Gelenksaffektionen. Berl. klin. Wochenschr. 1870.
134. H. B. **Robinson**, Acquired subluxation of the knee joint in young children.
135. **Derselbe**, British medical association held in London 1895 July 30. — August 2. A Discussion on congenital syphilitic manifestations in bones and joints. The British med. Journal 1895. Vol. II. p. 697.
136. **Roder**, Atrophie musculaire progressive de nature syphilitique. L'Union méd. Paris 1859.
137. **Roch**, Quelques observations de l'hydropsies des gaines tendineuses de la syphilis secondaire. Thèse Paris 1872.
138. **Josef Roller**, Die Arthropathien bei Tabiden. Arch. f. klin. Chir. 1887. Bd. 36.
139. **Ruhemann**, Ein Fall von Pseudotabes mit Arthropathia genu sinistri. Deutsche med. Wochenschr. 1894. Nr. 44. Ref. Monatshefte f. Derm. 1895. II. Nr. 44.
140. S. **Rona**, Ein Fall von Syphilis mit konsekutiver Knochenfraktur. Archiv f. Derm. Bd. XXXV. H. 1.
141. **Sänger**, Beiträge zur Pathologie und Therapie der Nasensyphilis. Vierteljahrschrift f. Derm. u. Syph. 1887. Nr. 43 u. 1878 p. 235.
141a. F. **Schlichter**, Über Lues hereditaria. Wiener klin. Wochenschr. 1891.
142. H. **Schmid**, Über die Beziehungen der Syphilis zur Osteoarthropathie hypertrofiante pneumique. Münchener med. Wochenschrift 1892.
143. **Schuchardt**, Tuberkulose und Syphilis der Sehnenscheiden. Virchows Archiv. Bd. XXXI. 1894.
144. M. **Schüller**, Über syphilitische Gelenksleiden. Archiv f. klin. Chir. 1882.
145. S. **Sirena**, Osservazione anatom. pathol. sul cadavere di un gigante. Contribuzione e sifil. hered. Riforma medica 1897 p. 783.
146. G. **Smirnoff**, Ein seltener Fall von ausgeheilter symmetr. Verunstaltung auf Grund von heredit. Syph. Monatshefte f. Derm. 1888. VII.
147. **Spillmann et Etienne**, Syphilis héréd. tardive. Revue médicale de l'Est 1896.
148. C. **Stamm**, Über Osteoperiostitis deformans in Folge Syphilis heredit. (tarda). Archiv f. Kinderheilkunde.

149. Stanovski, Ein kasuistischer Beitrag zur Kenntnis der „Coxitis luetica" und deren klinische Differential-Diagnose mit spinalen Arthropathien. Wiener klin. Rundschau 1894. Nr. 30—31.
150. Alfred Staub, Syphilis der Wirbelsäule. Wiener med. Presse 1896. Nr. 47.
151. Suchanek, Über Knochensyphilis nach Beobachtungen auf Prof. Wallers Abteilung im Prager allgem. Krankenhause. Prager Vierteljahresschrift 1854.
152. Synis, Syphilitic exostoses. The New York med. journ. LIX. Nr. 11.
153. R. W. Taylor, Two cases of syphilitic synovitis of the knee joint. Americ. journal of syph. and dermat. New York 1871. II. p. 116.
154. Derselbe, Syphilitic lesions of the osseous systems in infants and young children. New York 1875.
155. Thierfelder, citiert bei Hans Chiari: Zur Kenntnis der Gumma etc. (Vergl. daselbst).
156. Thomson E., Über einen Fall von Kniegelenksaffektion auf Grund tertiärer Syphilis. Glasgower mediz. Journ. 1875. Dezember.
157. Th. Tschistowitsch, Zur Frage von der angeborenen Rhachitis. Virchows Archiv 1897. Bd. 148. H. 1.
158. Toussaint, Des artrophytes et de leurs rapports avec les diathèses rhumatismale, scrofuleuse et syph. Paris 1881.
159. D. S. Tzapin, Ein seltener Fall von partiellem Radiusmangel bei einer syph. Frau im gummösen Stadium. Wratsch 1894. Nr. 5. Russisch.
160. Jakob Trost, Beiträge zu den Erkrankungen der Gelenke und Schleimbeutel im Verlaufe der Syphilis. Wiener med. Wochenschrift 1889. Nr. 15 u. 16.
161. K. Ullmann, Über Gelenksveränderungen bei einem hereditär syphilitischen, 21jähr. Manne. Krankenvorstellung vom 13./I. 1897. Wiener derm. Gesellschaft u. Wiener med. Klub. Wiener klin. Wochenschr. 1897. Nr. 4.
162. Derselbe, Über die Lokalisation des Quecksilbermetalles im tierischen Organismus nach verschiedenartiger Applikation von Quecksilberpräparaten. Archiv f. Dermatol. u. Syph 1893. Bd. XXV. Ergänzungsheft.
163. Valleix, Bulletin de la Société anatomique pour 1834.
164. Vaffier, Du rhumatisme syphilitique. Thèse de Paris 1875.
165. Verneuil, Gommes périarticulaires. Journal de méd. et de chir. prat. 1876. Nr. 98.
166. Derselbe, De hydropsie des gaines tend. des doigts dans la syphilis. Gaz. hebd. 1868.
167. Virchow-Hirsch, Jahrbücher 1868. II. 396.
168. R. Virchow, Über syphil. Gelenksaffektionen. Berliner klin. Wochenschr. 1884 und Verhandlungen der Berl. med. Ges. 1885.
169. Derselbe, Die krankhaften Geschwülste.
170. Derselbe, Über die Natur der konstitutionellen syph. Affektionen. Arch. f. path. Anat. und Physiologie. Bd. XV.
171. Derselbe, Chondro-arthroitis syphilitica. Berliner klin. Wochenschr. 1884.
172. Verneuil, Fraktur des Humerus durch Muskelkontraktion bei einem Syphilitischen. Bull. gen. de Thérap. Paris 1871.
173. Paul Vogt, Krankheiten der oberen Extremität. Deutsche Chir. Stuttgart 1881. Nr. 208.
174. Volkmann, Die syphilit. Knochenleiden. Handb. von Pitha-Billroth. Erlangen 1865.
175. Waldeyer u. Köbner, Beiträge zur Kenntnis der hereditären Knochensyphilis. Virchows Archiv. Bd. 55.
176. E. Weil, Beitrag zur Lehre von den syphil. Gelenkkrankheiten. Inaug.-Diss. Strassburg 1876.
177. G. Wegner, Über hereditäre Knochensyphilis bei jungen Kindern. Virchows Archiv L.
178. A. Weichselbaum, Das perforierende Geschwür der Nasenscheidewand. Allgem. Wiener med. Zeitg. 1882. p. 363.
179. J. Weiss, Ein Fall von Synovitis acuta syphilitica bilateralis. Wiener med. Klub. Sitzung v. 20./II. 1895. Wiener med. Presse. Nr. 9.
180. O. Weiss, Beiträge zur Kenntnis der Perlmutterdrechsler-Ostitis. Wiener med. Wochenschrift 1885.
181. Werther, Über Ostitis deformans infolge von Syphilis hereditaria. Deutsche med. Wochenschr. 1891. Nr. 25.

182. Westphal, Gelenkserkrankungen bei Tabes. Berliner klin. Wochenschr. 1881. Nr. 29.
183. H. v. Zeissl, Syphilitische Erkrankungen der Sehnenscheiden. Allgem. Wiener med. Zeitung 1882.
184. J. Zappert, Über Muskelspasmen bei schweren Säuglingskrankheiten und deren Beziehungen zu anderen Erkrankungen des Rückenmarkes. (Im Anschluss an einem am Juni 1897 im Wiener med. Klub gehaltenen Vortrag.) Wiener klin. Wochenschr. 1897. Nr. 27.

Es ist eine wohl heute allgemein acceptierte Thatsache, dass das Knochensystem, die Gelenksbestandteile sowie deren Anhänge zu den von der Syphilis am häufigsten heimgesuchten Geweben gehören.

Speziell für das Knochensystem muss in dieser Beziehung gleich nach der Haut und den Schleimhäuten Platz gelassen werden. Unserer stetig fortschreitenden Erkenntnis entsprechend, verschiebt sich aber auch die Häufigkeitsskala der übrigen hier in Betracht kommenden Affektionen von Jahr zu Jahr nach aufwärts. Selbständige durch Syphilis entstandene Arthropathien, von Hunter noch überhaupt geleugnet, selbst noch von Ricord nur als eine Komplikation von Syphilis mit anderen Krankheitsursachen, z. B. Rheumatismus koncediert, werden heute zu keineswegs ungewöhnlichen Frühsymptomen der Syphilis gerechnet. — Seit Nunns (1867) und Verneuils (1868) ersten Beobachtungen bringt man auch den syphilitischen Erkrankungen der Sehnenscheiden, Sehnen, Schleimbeutel, Fascien und Muskel insoweit ein besseres Verständnis entgegen, als man an ihnen nebst den meistens viel früher bekannt gewordenen gummösen Alienationen auch die irritativen Frühaffektionen unterscheiden gelernt hat. Doch erst in den letzten Jahren ist die namentlich von Lang oft vertretene Ansicht (siehe Lang, Vorlesungen 1884—1886, 1896) allgemein zum Durchbruche gelangt. —

Zwei Momente sind es vornehmlich, die unsere Kenntnisse in der Pathologie der Syphilis in den letzten Jahren wesentlich fördern halfen. Diese sind einerseits die Verbesserung und Vermehrung der Behelfe zur klinischen Untersuchung (Mikroskopie, Bakteriologie, Röntgenisierung) die, im Vereine mit einer rationellen Therapie, diagnostische Zweifel meist bald auszuschliessen vermögen, andererseits das Aufgeben veralteter Standpunkte und Vorurteile in der Syphilispathologie, insbesondere das Verlassen der Einteilung der syphilitischen Symptome nach Zeitperioden in primäre, sekundäre und tertiäre, wofür wir heute nach Virchow, Lang u. a. nur mehr die Bezeichnung von irritativen und gummösen Symptomen bezw. Produkten gebrauchen dürfen; Bezeichnungen, mit denen wir einstweilen allerdings nur eine Reihe klinischer, anatomischer sowie experimentell pathologischer (Grad der Infektiosität) Merkmale verknüpfen. Aber auch diese Einteilung ist weder nach Richtung der pathologischen Differenzierung noch weniger in Bezug auf die Zeitperiode als eine streng durchführbare anzusehen. Denn wir müssen uns stets vor Augen halten, dass beiderlei Formen temporär mit ein-

ander abwechseln, dass die eine in die andere übergehen, ja dass beide Formen an einem Individuum vorkommen können.

Es muss sich eine derartige Anschauung um so eher Bahn brechen, als wir ja jetzt auch an den visceralen Gebilden zumal den Nervenelementen täglich durch neue Beispiele die Unrichtigkeit jener noch heute mit Zähigkeit festgehaltenen Ansicht zu studieren Gelegenheit haben, jener Ansicht, die dahin geht, die viscerale Syphilis sei stets oder auch nur häufiger eine tertiäre, d. h. eine nur dem späterem Verlaufe der Syphilis vorbehaltene als die an den leicht zugänglichen Teilen des Körpers (Haut, Schleimhaut, Knochen etc.) lokalisierte.

Es ist eine derartig befangene Anschauung um so befremdlicher, als ja Lang schon im Jahre 1873 über einen einzelnen, 1880 über eine grosse Anzahl von Fällen frühzeitig erstandener irritativer Syphilis des Centralnervensystems bezw. der Meningen hingewiesen hat und diesen Publikationen so manche andere, auf andere viscerale Gebilde sich beziehend, gefolgt sind.

Während das erste betonte Moment vor allem dazu führte, die durch die Syphilis jeweilig gesetzten Veränderungen präzis zu lokalisieren, z. B. im gegeben Falle Muskel-, Nerven- und Knochenbeteiligung von einander genau zu trennen und abzugrenzen, andere Affektionen, Tuberkulose, Aktinomykose (R. Köhler), einfach entzündliche (O. Weiss) und chronisch deformierende Prozesse auszuschliessen, rückte das zweitgenannte Moment eine Reihe bis dahin unbekannter oder selbst verkannter Syphilissymptome, deren Erkenntnis sich bis heute allerdings meist nur auf klinische nicht auf anatomische Befunde stützt (irritative Frühsymptome), in klares Licht.

1. Syphilis des Knochensystems.

Diese Gesichtspunkte vor Augen, unsere eigenen Erfahrungen sowie die grosse diesbezüglich bestehende, klinische wie anatomische Befunde in reichem Masse enthaltende Litteratur berücksichtigend, kommen wir zu folgendem Schema für die vorkommenden Arten der syphilitischen selbständig auftretenden Knochenaffektionen.

I. Affektionen, die vom Perioste ausgehen.

1. Die einfache Periostitis mit Ausgang in:
   a) Resolution,
   b) Osteophytbildung, Tophusbildung (ossifizierende Periostitis),
   c) eitrigen Zerfall, Caries oder auch Nekrose der ergriffenen Knochenschichten.
2. Die gummöse Periostitis mit Ausgang in:
   a) Resolution, meist im Wege der fettigen Degeneration. Caries sicca Virchows,

b) Ulceration, mit oder ohne Durchbruch gegen die Weichteile und Einbeziehung der benachbarten Haut, und oberflächliche Knochennekrose.

II. Affektionen, die von der Knochenrinde ausgehen.

1. Ostitis simplex mit Ausgang in:
   a) Resolution,
   b) Sklerosierung,
   c) Osteoporose (Rarefaktion),
   d) Karies oder Nekrose.
1. Ostitis gummosa mit Ausgang in:
   a) Resolution,
   b) teilweise Resolution neben Osteoporose und Sklerose (das häufigste Vorkommen),
   c) Nekrose mit Sequestration und meist gleichzeitiger Sklerose der Umgebung.

III. Affektionen vom Knochenmarke ausgehend.

1. Osteomyelitis simplex mit Ausgang in Resolution, bis jetzt nur klinisch mit grosser Wahrscheinlichkeit diagnostiziert (Lancereaux, Dittrich).

2. Die Osteomyelitis gummosa mit Ausgang in:
   a) Resolution,
   b) Verkäsung (Ricord, Thierfelder, H. Chiari).

Ausser von diesen selbständigen Affektionen wird der Knochen häufig genug von der Nachbarschaft her, durch gummös ulceröse Prozesse der Haut, Schleimhaut, Gelenkskapseln etc. ergriffen, wobei er entweder
   a) gummös zerfällt (Extremitäten-Knochen, Septum narium),
   b) sklerosiert (Schädel-, Röhren-Knochen),
   c) in toto nekrotisch wird, als Sequester abgeht, oder selbst gangränesciert[1]).

Zur Erläuterung dieses allgemeinen Schemas mögen einige Bemerkungen dienen.

Zunächst ist hervorzuheben, dass die meisten der vorkommenden Erkrankungen ebenso häufig für sich allein als in Kombination untereinander und zwar an einer und derselben oder auch an verschiedenen Stellen desselben

---

[1]) Um das Schema der durch Syphilis bedingten Knochenkrankheiten zu vervollständigen, ist es notwendig, auch einer Reihe von Affektionen zu erwähnen, die nicht direkt, sondern indirekt durch die Infektion des Organismus und zwar dadurch zustande kommen, dass ihnen eine durch die Syphilis gesetzte Ernährungsstörung, eine allgemeine oder lokale Nervendegeneration vorausgeht, die die Entwickelung oder Ernährung des Knochensystems im positiven (Riesenwuchs) oder negativen (allgemeine, partielle Atrophie, Aplasie) Sinne beeinflusst.

Individuums allein sowie in Begleitung oder im Gefolge anderer syphilitischer Organerkrankungen aufzutreten pflegen; dass ferner central sitzende Prozesse Osteomyelitis, kleinere Knochengummen oft genug übersehen, oft nur klinisch diagnostiziert werden und ohne sichtbare objektive Veränderungen hervorgerufen zu haben mit oder ohne passende Therapie auch wieder zurückgehen (Lancereaux, Chiari, Lang), dass bei der Differentialdiagnose von zweifelhaften Ostitiden oder Nekrosen das Knochenmark stets auf das Vorhandensein oder Fehlen von für Syphilis verdächtigen Hautsymptomen sowie auf den Erfolg einer passenden Therapie zu richten sein wird. — Haben freilich die Knochenprozesse überhaupt eine gewisse Höhe ihrer Entwickelung erreicht, dann ist von vornherein an eine Restitutio in integrum nicht mehr zu denken.

Wenn es auch unbedingt richtig ist, dass die schwereren mit bedeutenden anatomischen Veränderungen verlaufenden Knochenprozesse in der Regel in den weiteren Stadien des Syphilisverlaufes aufzutreten pflegen, so haben neuere Beobachtungen E. Soliweitschiks, Langs, Lancereauxs und anderer gezeigt, dass die Ausnahmen von dieser Regel selbst in der frühesten Zeit keineswegs allzu selten vorkommen, z. B. ausgebreitete Affektionen der Schädelknochen, Tophusbildung in den ersten drei Monaten des Syphilisverlaufes.

Leichtere Affektionen z. B. Hyperämien und die dadurch gesetzten subjektiven Beschwerden, Schmerzen, Spannung, Schwere in den Gliedern, periostale Reizungen, centrale Osteomyelitiden sind nach den Erfahrungen der nüchternsten Forscher unter die ersten Frühsymptome zu rechnen (Suchanek, Mauriac, Lang, Neumann).

Die allbekannte Thatsache, dass gewisse Abschnitte des Skelettes eine ausgesprochene Prädisposition zur syphilitischen Erkrankung abgeben, so unter den Schädelknochen der Reihe nach das Nasengerüst, der harte Gaumen, das Stirnbein, seltener die Seitenwand, das Hinterhaupt oder Schläfenbein; von den langen Röhrenknochen der Reihe nach Tibia, Clavicula, Vorderarmknochen, Femur, Humerus, von den übrigen die Wirbelknochen und hier häufiger die Fortsätze als der Körper, Darmbein etc., hat bisher nur eine zum Teile befriedigende Erklärung gefunden. Denn die hier stets hervorgehobene oberflächliche Lage trifft, selbst wenn sie an sich ausreicht, vielleicht für einige der häufiger befallenen (Tibia, Clavicula), aber gewiss nicht für alle (Septum narium) Knochen zu. Aus der beträchtlichen, gerade hierüber bestehenden, teils kasuistische, teils histologische Studien umfassenden Litteratur wollen wir nur ein Beispiel, das knöcherne Nasengerüst betreffend, herausheben, da die Septumaffektionen zu den häufigsten und schwersten syphilitischen Knochen und Knorpelaffektionen überhaupt gehören. (53 Fälle unter 237 Fällen tertiärer Lues nach einer Statistik Julliens).

Das Resultat aller diesbezüglichen Ergebnisse kann dahin zusammengefasst werden, dass die Septumaffektionen teils nur auf einer sekundären d. i. fortgeleiteten Ernährungsstörung (Nekrose), infolge der Erkrankung der Matrix, der darüber liegenden Schleimhaut, (Rhinitis hypertrophicans, atrophicans, Ozaena syphilitica) beruhen, teils aber auch als primäre Knochenprozesse und zwar dann stets gummöser Natur (Sänger, Fraenkel) auftreten. Gewisse Formen der Sattelnase oder Kneifernase beruhen schliesslich nach übereinstimmenden Untersuchungen fast aller Erfahrenen auf einer bloss die Bestandteile des Septums betreffenden konzentrischen Atrophie (Lang), welche teils als molekulärer Zerfall (Neumann), teils als Aplasie, lokales Zurückbleiben im Wachstum (Heubner, Hochsinger) aufgefasst werden muss.

Inwieferne bei diesen Prozessen nicht auch spezielle lokale Momente (ubiquitäre Mikroorganismen der Nasenräume) (Hayek[1]), Gefässanomalien oder gewisse Gesetze der Mechanik des Respirationsaktes (Neumann) eine direkte oder indirekte ursächliche Rolle mitspielen, muss als noch nicht genügend bewiesen, vor der Hand offen gelassen werden.

Ebenso interessant, wie die Frage der Prädilektion ist selbstverständlich auch die der relativen Immunität gewisser Knochengebiete gegenüber der Syphilis.

Während es von den zweifellos syphilitischen Erkrankungen der Wirbelknochen z. B. sicher ist, dass der Prozess häufiger die Fortsätze als die Körper befällt, also gerade umgekehrt, wie die tuberkulöse Wirbelcaries, ist es noch sehr fraglich, ob Wirbelerkrankungen, als solche, nicht viel häufiger auf syphilitischer Basis vorkommen, als man nach bestehenden Statistiken oder Schätzungen annehmen sollte[2]). Zweifellos wurden in früheren Jahren insbesondere auf nicht syphilitischen Abteilungen syphilitische Knocheneiterungen an ungewöhnlichen Stellen (Spondylitis, Dactylitis, Spina ventosa) mit tuberkulöser Caries verwechselt. — Auffallend und unerklärt ist jedenfalls die oft

---

1) M. Hajek hat in seiner Abhandlung über das idiopathische Ulcus perforans nasi die differentialdiagnostischen Momente gegenüber der luetischen Septumperforation ausführlich besprochen. Als wesentlichste Charakteristica des Ulcus perfor. nennt er: Das Beschränktbleiben der Zerstörung auf die knorpeligen Anteile der Nase, das Intaktbleiben der ganzen übrigen Nasenschleimhaut, die Konstanz von Befunden des Staphylococcus aureus, welche er hier als Erreger des eigenartigen mit Blutungen beginnenden und als Nekrobiose verlaufenden pathologischen Prozesses ansieht, der häufiger bei Tuberkulösen als anderen Menschen vorkommt und nichts mit dem der Syphilis gemeinsames hat.

2) Wir selbst haben wiederholt Gelegenheit gehabt Wirbelerkrankungen auf syphilitischer Grundlage zu beobachten, darunter auch in letzter Zeit einen Fall, der zu einem gewissen Zeitpunkte, was den objektiven Befund betrifft, sehr leicht als tuberkulöse Karies der Brustwirbel mit kalten Senkungsabscessen aufzufassen gewesen wäre. Der weitere Verlauf, der Erfolg der Therapie bestätigte indes nur zu bald die Richtigkeit unserer von vorneherein auf Spondylitis syph. gestellten Diagnose. Der noch nicht publizierte Fall hat grosse Ähnlichkeit mit einem von Staub l. c. beschriebenen, der ebenfalls, ohne Gibbusbildung in relativ kurzer Zeit zur Ausheilung gelangte.

betonte (Lang) relative Immunität des Schläfenbeins. Dass die in früheren Jahren als stets vom Knochen ausgehend aufgefasste Dactylitis syphilitica oft genug von den Weichteilen der Finger und Zehen, also Sehnenscheiden, Sehnen, Ligamenten oder selbst dem subcutanen Zellstoff ihren Ursprung nimmt (Lücke, K. Koch, Lewin, Heller) beweist ebensowohl die Mangelhaftigkeit früherer Statistiken als die Richtigkeit unserer Eingangs gemachten Bemerkungen.

Die von Lang erwähnte (Vorlesungen II. Aufl., S. 496), jüngst erst wieder durch weitere Fälle (Heller) bestätigte trommelschlägelförmige Verdickung der Endphalangen Syphilitischer (ähnlich derjenigen, wie sie bei Lungen- und Gefässerkrankungen öfters beobachtet wird) beruht offenbar auf nur zufälligem und ausschliesslichem Befallensein mehrerer Endphalangen einer Extremität. Das Wesen beider Prozesse ist wohl grundverschieden; die durch passive Hyperämie im Knochengewebe angeregte konzentrische Hypertrophie der Endphalangen Lungen- und Herzkranker ist schon durch das gleichmässige Befallensein aller Endglieder von multiplen syphilitischen Auftreibungen leicht zu unterscheiden.

Dass es bei derartig intensiv wie extensiv ausgebildeten anatomischen Veränderungen am Knochensystem auch zu den verschiedensten subjektiven und Funktionsstörungen kommt, ist einleuchtend und nicht Gegenstand einer Besprechung an dieser Stelle. Bloss der sogenannten Spontanfrakturen, wie sie im Gefolge syphilitischer Knochenprozesse so häufig auftreten (Gangolphe fand unter 39 mit Knochenlues behafteten Individuen 52 Frakturen) wollen wir hier Erwähnung thun. Meist handelt es sich um tiefgreifende, den grössten Teil des Knochenquerschnittes umfassende Erweichungen, bedingt durch centrale Gummen (Osteomyelitis, Ostitis) langer Röhrenknochen, die auf die leichtesten Traumen, selbst rasche Bewegungen, den Bruch des restierenden normalen Knochengewebes, oft sogar gleichzeitig an mehreren Stellen des Skelettes, leicht verständlich machen (Verneuil, Neumann, Lewin, Lang, Rona, Volkmann und viele andere). Doch auch allgemeine Veränderungen des Skelettes scheinen in manchen Fällen der Osteopsatyrose zu Grunde zu liegen. Ob Charpey Recht hat, wenn er auf Grund seiner chemischen Untersuchungen die letztere ausschliesslich auf eine Verminderung speziell des Fluorcalciums in der anorganischen Knochensubstanz zurückführt oder ob M. P. Regnards Erklärung allgemein gültig ist, welche eine Einbusse solcher Knochen an phosphorsaurem Kalke und Vermehrung des Fettgehaltes annimmt, müsste erst durch weitere Untersuchungen festgestellt werden. Jedenfalls spielt die leichte Zerbrechlichkeit anscheinend unveränderter oder doch nur atrophischer Knochen luetischer, nach T. Greve insbesondere auch hereditär luetischer Individuen eine bemerkenswerte Rolle und wäre es denkbar, dass es sich hier um eine jener allgemeinen durch die chemische Wirkung des Kontagiums

gesetzten Nutritionsstörungen handelt, deren einige Fournier in den letzten Jahren unter dem Namen der parasyphilitischen Symptome zusammengefasst hat.

Die in früheren Jahren immer wieder auftauchende, oft wiederlegte, aber dennoch heute noch nicht ausgemerzte Ansicht, es gebe auch pathologische Veränderungen am Knochensystem, die fälschlich auf die Syphilis, in Wirklichkeit aber auf chronischen Merkurialismus zurückzuführen seien, hat mittlerweile durch die weiteren Beobachtungen der Klinik, der Statistik und das Tierexperiment, hoffentlich ihre definitive Widerlegung gefunden.

Die chemische Untersuchung des Knochens von mit Merkur vergifteten oder damit chronisch behandelten Menschen und Tieren ergab nämlich niemals wägbare Spuren des Metalles in den Knochen (Ludwig, Ullmann), auch dann nicht, wenn, wie wir dies in eigenen Experimenten durchführten, eine Knochenpartie während der Dauer einer chronischen intensiven Merkurialisierung in einen künstlichen Entzündungszustand gebracht worden war. Auch ist es nicht bekannt, dass chronischer Quecksilberintoxikation ausgesetzte Individuen wie Arbeiter in Spiegelfabriken, Quecksilberbergwerken mehr als andere zu derartigen irritativen und gummösen Knochenaffektionen prädisponiert sind, wie wir sie so oft bei Luetikern, und auch solchen antreffen, die niemals Merkur erhalten haben, trotzdem die Anzahl der von gewerblichen Intoxikationen (Speichelfluss, Stomacace, Darmkoliken) befallenen unter diesen Individuen gross genug ist. — Andererseits kann nicht in Abrede gestellt werden, dass chronische Hydrargyrose den allgemeinen Zustand eines Individuums tief genug schädigen könnte, um schliesslich auch das Knochensystem in seiner Ernährung wesentlich zu alterieren.

Noch häufiger als bei der acquirierten, wenn auch nicht so mannigfaltig, sind die Knochenaffektionen bei hereditärer Lues. Es sind vornehmlich zwei Formen, in denen sie hier auftritt, und zwar die der epiphysären Osteochondritis der Neugeborenen auch Epiphysitis genannt, und die der gummösen, alle Teile des Knochensystems befallenden Prozesse älterer Kinder.

Die epiphysäre Osteochondritis, zuerst von Wegner genauer studiert und bereits im vierten Monate des Fötallebens anatomisch nachgewiesen, hat sich im Verlaufe der Jahre als ein häufiger und, nimmt man die verschiedenen leichteren Grade dieser Affektion hinzu, geradezu als ein regelmässiger Befund syphilitischer Neugeborener oder Säuglinge erwiesen. Die drei Stadien der anfangs nur auf die Epiphysen beschränkten Affektion sind nach Wegner und Heubner: die Verbreiterung der Verkalkungszone, die Entfärbung und Sklerosierung des Epiphysenknorpels, der nekrotische Zerfall der ergriffenen Partien bis zur Epiphysenlösung. — Von da ab kann es entweder zur Resorption der nekrotischen Massen und Verwachsung der Bruchenden durch gesundes Knochengewebe oder aber — ob stets unter Hinzutritt von Eitererregern, ist noch fraglich (Heubner), — zur gänzlichen Vereiterung mit Durchbruch des

Eiters oder der gummösen Zerfallsprodukte in die Haut, beziehungsweise in benachbarte Gelenke kommen (Taylor-Valleix, Güterbock, Heubner).

Die Knochenaffektionen bei älteren Kindern, von manchen Autoren (Heubner) durchaus als „Syphilis hereditaria tarda“ bezeichnet, gewiss mit Unrecht deshalb, weil ja leichtere, klinisch unscheinbare Symptome der Syphilitis in der ersten Zeit des Lebens, erfahrungsgemäss oft übersehen oder wenigstens falsch gedeutet worden sein konnten, sind überaus häufig. Sie bilden nach Fourniers sowie Hochsingers neuesten statistischen Zusammenstellungen das häufigste Symptom hereditärer Syphilis überhaupt, etwa $^2/_5$ aller syphilitischen Symptome bei Kindern. Auch hier dominiert die hyperplastische, ossifizierende Form der Periostitis, Ostitis mit Lieblingslokalisation an gewissen Knochen und speziell an den Gelenksenden derselben (Säbelscheidenform der Tibia); häufig findet sich auch die gummöse Periostitis und Tophusbildung mit Ausgang in Ulceration, Fistelbildung neben Formen von Periostitis ossificans oder Caries sicca in verschiedenster Kombination.

Während die Fälle von eitriger Gelenksentzündung bei Erwachsenen im Verlaufe acquirierter Lues geradezu zu den seltensten Ereignissen gehören, findet bei hereditärer Syphilis ein Übergreifen der Prozesse von den Diaphysen auf die Gelenke in Form eitriger Infiltrationen sogar ziemlich häufig statt (Heubner). Es wird dieses häufige Übergreifen erklärlich, wenn wir bedenken, wie oft an der Knorpel-Knochengrenze Spaltbildungen (Haab, Kremer), Zerklüftungen, Frakturen oder selbst Abscessbildungen (Bargioni, Valleix, Taylor) zustande kommen.

Als konsekutive Zustände, die die Syphilis an dem Knochensystem jugendlicher Individuen mitunter zurücklässt, aber auch als einziges Symptom der hereditären Lues, sei schliesslich noch des Infantilismus, sowie der partiellen Aplasie gewisser Skelettbestandteile, Mangel, Verbildung einzelner Knochen, (Radius Ulna), und des excessiven Knochenwachstums (Riesenwuchs [1]) gedacht.

Es geht nicht an, derartige, oft mehr, oft minder auffallende Wachstumsanomalien einfach als rhachitische Veränderungen anzusehen, wie das seinerzeit z. B. von Parrot, Th. Barlow und Anderen geschehen ist.

Der geringe Prozentsatz, mit welchem rhachitische Kinder zugleich an Syphilis leiden (nach Kassowitz etwa 3%, nach Morgan ist die Anzahl kongenital syphilitischer Kinder allerdings beträchtlich grösser), spricht jedenfalls mehr für zufällige Koincidenz als kausalen Zusammenhang. Der Um-

---

[1]) Es wäre übrigens denkbar, dass die Abhängigkeit des Riesenwuchses bei hereditärer Lues mitunter auf die gleichzeitig in der Entwickelung zurückgebliebenen oder gehemmten Geschlechtsdrüsen (in dem von Fuchs publizierten Falle von Riesenwuchs bei Syphilis aus der Abteilung Langs waren ebenfalls auffallend kleine, puerile Testikel zu konstatieren) zurückzuführen wäre, ähnlich wie bei Eunuchen oder kastrierten Tieren Verlängerung der Extremitätenknochen zur Beobachtung gelangt.

stand, dass die Rhachitis niemals, die Syphilis hingegen oft zu Gelenksveränderungen führt, spricht weiterhin für die grundsätzliche Verschiedenheit beider Prozesse. — Derselben Ansicht ist auch Heubner, der in folgender sehr markanter Weise die prinzipiellen Unterschiede zwischen den noch am ehesten zur Verwechslung beider Prozesse Gelegenheit gebenden epiphysären Veränderungen beleuchtet (l. c. S. 26). „Während hier (s. bei Rhachitis) die Veränderungen im letzten Grunde darauf beruhen, dass der anorganische Bestandteil des Knochens sich nicht rechtzeitig einfindet, fehlt bei der Syphilis die Bildung des organischen Bestandteiles des Knochens. Es kommt nicht zur Entstehung des jungen Knochengewebes, während die Kalkabgabe sich unbehindert vollzieht. So tritt an Stelle des dauerhaften Knochens in grosser Ausdehnung der verkalkte Knorpel. An Stelle der soliden Mauer tritt das unsichere Gerüst.“ — Und an anderer Stelle (l. c. S. 27): Im ersten und zweiten Stadium verlauft die Epiphysensyphilis ohne äusserliche erkennbare Deformität, auch hierin der Rhachitis ganz unähnlich. Dass die Abgrenzung der hereditären Syphilis des Knochensystems von Rhachitis übrigens weniger differential-diagnostische Schwierigkeiten bietet als die von der tuberkulösen Gelenkserkrankung der Kinder, ist eine oft bemerkte Thatsache, auf die erst jüngst wieder Robinson in der 63. Jahresversammlung britischer Ärzte in London hingewiesen hat.

2. Syphilis der Gelenke.

Eng verknüpft, entsprechend ihren nahen anatomischen Beziehungen, ist auch die Pathologie des Knochensyphilis mit der der Gelenke.

Um die heute bereits unbestrittene, eingangs betonte Häufigkeit rein syphilitischer Gelenksaffektionen zu illustrieren, stellen wir eine erst kürzlich (1894) veröffentlichte Statistik Prof. Gué's an die Spitze, die sich in G. A. Jastrebows Studie über Gelenkssyphilis findet. Unter 3527 luetischen Männern im kondylomatösen Stadium fanden sich 19 Fälle (0,5 %); unter 1417 Männern im gummösen Stadium 71 Fälle (5 %); bei 1058 Weiber im kondylomatösen Stadium 3 Fälle (0,2 %); bei 845 im gummösen Stadium 26 Fälle (3 %). Die grössten Gelenke wurden häufiger betroffen als die kleinen, am häufigsten das Kniegelenk. Die Affektionen sind meist monartikulär.

Wenn wir von den glücklicherweise bei Erwachsenen selten, bei Kindern häufiger vorkommenden Fällen gummöser Gelenkssyphilis absehen, die dadurch entsteht, dass Knochengummen aus der Nachbarschaft ins Gelenk übergreifen (Ostitis, Osteomyelitis der Epiphysen) und daselbst sekundäre Veränderungen setzen, sind es folgende, auf der Höhe ihrer Ausbildung noch wesentlich von einander differierende, häufig jedoch in Übergangs- und Kombinationsformen vorkommende Prozesse.

I. Im irritativen (Früh-)Stadium der Syphilis.

1. Einfache Arthralgien, oft unter den ersten Zeichen der syphilitischen Allgemeinerkrankung ohne Schwellung und ohne andere sichtbare anatomische Veränderungen.

2. Synovitis (Arthromeningitis) multiplex sive monarticularis acuta s. subacuta

a) mit Ausgang in Resolution oder

b) in chronischen Hydarthros oder chronisch hyperplastische Synovitis oder in beide Zustände.

II. Im späteren Verlaufe der Syphilis.

3. Synovitis chronica hyperplastica mit oder ohne Beteiligung der Gelenksbestandteile: Knorpel, Knochen und Ligamente, Pseudotumeurs blanches (Richet und Morell-Lavallee).

4. Arthritis (Periarthroitis [Lancereaux[1])] gummosa).

Bezüglich der dem polyartikulären Rheumatismus klinisch oft sehr ähnlichen Synovitis acuta specifica die, ursprünglich ein irritatives Symptom, unter Jodkalibehandlung leicht rückgängig wird, ist über die anatomischen Veränderungen aus Autopsien wohl nichts sicheres bekannt. Derselbe Prozess wurde auch wiederholt als ein monoartikulärer beobachtet, ohne dass sonst im Wesen ein Unterschied in den Schilderungen zu bemerken wäre.

Das Endresultat aller beiden Formen, falls dieselben sich nicht resorbieren, ist die chronisch hyperplastische Entzündung der Kapsel fast regelmässig mit Wucherung, Zottenbildung der Gelenksmembranen und Trübung, Auffaserung, stellenweise nekrotischem Zerfall der Knorpel einhergehend. Auch die Deformierung der Gelenksenden nach Art der Arthritis deformans durch teilweisen Schwund des Knorpels und stellenweise vor sich gehender Osteophytbildung neben serösen Ergüssen und Anchylosenbildung sind in einem bisher schon ziemlich reichhaltigen, kasuistischen, klinischen wie anatomischen Materiale sichergestellt worden. (Gréve, Riesel, Rasch, Lang, Finger.)

In nicht so seltenen Fällen von Syphilis tritt die seröse Exsudation ins Gelenk allmählich demnach ohne das geschilderte akute Vorstadium auf, so das man dann wohl von einem selbständigen chronischen Hydarthros zu sprechen Berechtigung hat. (Gangolphe, Lang.)

Rasch schlug vor, derartige chronische Formen wegen der Konstanz der Knorpelbeteiligung, auf die zuerst Gangolphe aufmerksam gemacht hatte, mit dem Namen Chondroarthroitis zu belegen. Derselbe Autor, dem

---

1) Man könnte schliesslich 5. noch von einer chronischen Arthritis deformans im Gefolge luetischer Nervenläsionen sprechen.

wir eine reichhaltige und gründliche Zusammenstellung zuverlässiger und genauer anatomischer Gelenksbefunde verdanken, ist geneigt, auf Grund einer einzelnen eigenen anatomischen Beobachtung, die oft beobachteten Knorpeldefekte als Folge zerfallender und zwar im Knorpelgewebe auftretender gummöser Infiltration anzusehen, die mitunter auch unter Bildung weisstrahliger Narben ausheilen. Als seltene Nebenbefunde dieser chronischen Gelenksveränderungen sind ferner auch die von diesem Autor den schon beschriebenen Fällen Toussaints, Mayos angereihten Fälle von Bildung freier Gelenkskörper, Arthrophyten, anzuführen, die demnach bei den syphilitischen ebenso wie bei andersartigen Gelenksentzündungen vorzukommen scheinen.

Was endlich die selbständige, innerhalb des Gelenkes auftretende Bildung gummöser Herde betrifft, so konnte auch Virchow noch im Jahre 1885 die Ansicht Lancereauxs, Defontaines, Mericamps und Fingers, das Gelenksgumma sei stets ein fortgeleitetes, aus einer Periarthroitis gummosa entstandenes, nicht durch anatomische Befunde entkräften, obwohl er gleichzeitig der Vermutung Raum gab, dass derartige gummöse Herde wohl auch im Gelenke selbst entstünden, aber meist wieder resorbiert würden.

Seit jener Zeit bis heute sind weitere ausschlaggebende klinische Thatsachen oder anatomische Befunde, welche geeignet wären, diese wichtige Frage aufzuklären, nirgend zur Beobachtung oder wenigstens Veröffentlichung gelangt.[1])

Was die Lokalisation der verschiedenen alle Phasen der Syphilis betreffenden Gelenksprozesse anlangt, so gelten das Knie-, Ellbogen- und Schultergelenk allgemein als die am häufigsten befallenen.

Nur unwesentlich verschieden von den eben geschilderten sind die anatomischen Veränderungen, welche im Verlaufe der hereditären Syphilis in und an den Gelenken gesetzt werden. Zu wenig berücksichtigt und betont scheint uns bis jetzt die schon von Bäumler und Clutton hervorgehobene Eigenschaft der Gelenksveränderungen bei hereditärer Syphilis, sich nämlich nahezu ausnahmslos symmetrisch auf beide Körperhälften zu verteilen. Neuere Beiträge zu diesen Beobachtungen haben K. Ullmann und J. Weiss für das Knie und Ellbogen und Du Castel für die beiden Daumengelenke erbracht. — Ullmann hat bei dieser Gelegenheit auf den hohen praktischen Wert des Röntgenverfahrens zur Feststellung noch nicht palpabler Gelenks- und Knochenveränderungen hingewiesen.

---

[1]) Eine der interessantesten und am wenigsten klargestellten Formen von Gelenksentzündungen sind die in Begleitung oder als Folge von Nerven insbesondere Rückenmarkslues sich entwickelnden Gelenksprozesse, welche wir gelegentlich in der Erwähnung der Tabes in Beziehung zur Syphilis berühren wollen.

Entsprechend dem, was bei den Knochenerkrankungen bereits ausführlicher besprochen wurde, wird es genügen, nur daran zu erinnern, dass die gummösen nekrotischen Zerfallsprodukte der Osteochondritis sehr häufig in die Gelenke durchbrechen und daselbst teils mit teils ohne Mischinfektion besonders oft eitrige Gelenksentzündungen hervorrufen, die bei Erwachsenen zu den grössten Seltenheiten gehören. In wie weit die Lockerung bezw. Lösung der Epi- von der Diaphyse langer Röhrenknochen, die besonders am oberen Humerus und Femurrande ungemein häufig vorkommt, auch an der sogenannten Pseudoparalysis syphilitica ursächlich beteiligt bezw. mitbeteiligt ist, wird noch in dem folgenden Kapitel, die von den Sehnenansätzen und Muskeln handeln, genauere Besprechung finden.

3. Die syphilitischen Erkrankungen der Sehnen, Sehnenscheiden, Fascien, Aponeurosen und Schleimbeutel.

Die durch den syphilitischen Prozess hervorgebrachten Erkrankungen der Sehnenscheiden, Sehnen und Schleimbeutel verhalten sich ganz analog. zu den an anderen synovialen Membranen, insbesondere den Gelenkwandungen, durch das spezifische Agens gesetzten Veränderungen. Sie werden auch häufig in Gesellschaft der ersteren angetroffen, so dass es wahrscheinlich ist, dass das krankmachende Agens, sei dies nun ein organisiertes oder nur organisches Virus (Toxin), auf alle diese Gebilde den gleichen pathogenen Einfluss nimmt.

Auch an Sehnen, deren Scheiden sowie Schleimbeuteln ist, wie bei den Gelenksleiden, die Erkrankung häufiger irritativer als neoplastisch gummöser Natur, wobei zu bemerken ist, dass die irritative häufiger in den frühen und frühesten Stadien die gummöse ausnahmsweise wohl auch in dem früheren Stadium (Lang), meistens allerdings nur in späten Stadien des Syphilisverlaufes sich zu äussern pflegt.

Die wichtigsten Formen sind:

a) Die akute syphilitische Tendovaginitis, mit Fieber, Rötung der die Geschwülste deckenden Hautpartien und meist seröser Exsudation einhergehend; sie wird am häufigsten an den Sehnen der Finger und Zehenstrecker, dem Biceps Peroneus und den übrigen an Knie- und Armgelenken sich inserierenden Sehnenscheiden beobachtet[1]. Meist erfolgt Restitutio in integrum oder der Übergang in

---

[1]) Wir beobachteten in einzelnen Fällen, namentlich im Frühstadium des Syphilisverlaufes Schmerzhaftigkeit im Bereiche der Sehnenscheiden insbesondere der Extremitäten analog den Arthralgien. Auch hierfür dürften vorübergehende hyperämische Zustände die Ursache abgeben.

b) den chronischen Hydrops der Sehnenscheiden, der auch, besonders bei hereditären oder Spätformen acquirierter Syphilis, von vornherein als solcher auftretend, sich zu hohen Graden entwickeln und dann zu Verdickungen der Scheiden und Sehnen führen kann (Finger, Lang).

c) Gummöse Tendinitis bezw. Tendovaginitis wurde teils als selbständiger, aus lange bestehenden knotigen Infiltraten der Sehnen selbst entstandene, teils als eine von der Umgebung (Muskel, Gelenkskapsel) sich fortsetzende Erkrankung beobachtet und beschrieben. — Schuchardt teilte erst jüngst den anatomisch-histologischen Befund eines exstirpierten Sehnenscheidengummas, von der Sehne des Supinator longus ausgehend, mit.

In manchen Fällen finden sich auch hier Formen, wo eine differentielle Unterscheidung (incl. der histologischen Untersuchung) von Fungus tuberculosus (Schuchardt) sich äusserst schwierig gestaltet, so dass der weitere Verlauf und das „ex juvantibus“ erst zur Diagnose führt.

Auch an Schleimbeuteln wurden wiederholt, insbesondere oft an der Bursa praepatellaris irritative Entzündungsprozesse (Hygrome) (Finger, Couteaud) teils mächtige Gummen, von den serösen Membranen ausgehend, beschrieben, die mitunter faustgross, teils noch isoliert, teils schon auf die Nachbarschaft, Muskel, Fascien, Ligamenta intermuscularia übergriffen oder umgekehrt von letzterem ihren Ursprung genommen hatten (Lang).

4. Die syphilitischen Erkrankungen der quergestreiften Mukeln.

Die Muskelerkrankungen auf syphilitischer Basis gehören zu den bestgekannten und studierten der Syphilis des Bewegungsapparates. Doch wurde ihre Häufigkeit in früheren Zeiten und wird gewiss auch heute noch unterschätzt.

In den Frühperioden der Lues sind es ohne deutlich palpable Veränderungen einhergehende, oft flüchtige Erscheinungen rheumatoider Natur, die oft nur schwer von den gleichzeitigen und gleichartigen an Sehnenscheiden und Muskelansätzen lokalisierten abgegrenzt werden können (Lang).

Eine weit schwerere, wenn auch seltenere Erkrankung des Frühstadiums ist die oft akut einsetzende oft chronisch verlaufende Myositis diffusa, die schon von Ricord treffend klinisch gekennzeichnet, von Lewin, Mauriac, Virchow, Rokitansky auch anatomisch, von J. Neumann histologisch genau beschrieben wurde. Den Ausgangspunkt dieser Erkrankung bilden die Gefässe des Perimysiums, erst später tritt Kernvermehrung des Sarkolemmas, Verschwinden der normalen Querstreifung der Muskelsubstanz und schliesslich bindegewebige Entartung der einzelnen Muskelbündel ein. Die durch die entzündlichen Erscheinungen bedingte, oft Monate, ja selbst Jahre dauernde Inaktivität der Muskulatur bedingt ausserdem Atrophie der früher gar nicht mit befallenen Muskelbestandteile. — Die Erkrankung

wurde am häufigsten am Biceps, hierauf Masseter, Sphincter ani, seltener an anderen Muskeln beobachtet. Ob ein Fall Nottas, bei dem es sich um Beteiligung fast der gesamten Thoraxmuskulatur an der spezifischen Entzündung mit Ausgang in Narben und Schwielenbildung der ergriffenen Partien handelt, nicht eher durch gummösen Zerfall zu erklären wäre, als durch multiple spezifische Myositis, wie J. Neumann meint, muss dahin gestellt bleiben, da im Originale von anatomischen Befunden des Falles nicht Erwähnung gethan wird.

Von dieser Affektion klinisch wie anatomisch wesentlich verschieden, meist selbständig, oft fortgeleitet, mitunter auch in Kombination mit der diffusen interstitiellen Myositis als Schwielengumma vorkommend, ist die Myositis gummosa.

Die gummösen Prozesse innerhalb des Muskels kommen am häufigsten in der Nähe der Insertion der Sehnen vor, nehmen ihren Ausgang entweder in völlige Resorption, häufiger kommt es zur Verödung mit Verkürzung und Narbenbildung oder zum Fortschreiten des Prozesses auf die benachbarten Gewebe, Fascien, Periost, Haut. In dem letztgenannten Falle ist der Durchbruch des meist schon erweichten Gummas und die Einbeziehung der Haut in einem nunmehr gummös-sinuösen Geschwürsprozess das gewöhnlichste. Narben und mannigfache Funktionsstörungen jeglicher Intensität sind die Folgezustände.

Verkäsungen von Muskelgumma sind, wenn auch selten, doch jedenfalls wiederholt beobachtet worden, dagegen sind rein eitrige Prozesse im Muskel auf syphilitischer Basis, obwohl bereits von Courtin beschrieben, als noch nicht genügend gesichert, anzusehen.

Dass die im Verlaufe der Syphilis mitunter auftretenden Formen von scheinbar idiopathischer Atrophie einzelner Muskeln oder ganzer Muskelgruppen (Anstie, Rodet) nicht auf ein direktes Ergriffenwerden der Muskelsubstanz durch den syphilitischen Prozess, sondern als Folgeerscheinungen aufzufassen seien, ist eine schon längst angenommene Thatsache. Ob dieselbe als eine durch arterielle Gefässerkrankung hervorgerufene Ernährungsstörung der Muskelsubstanz selbst, also als eine Amyotrophie (Neumann) oder als Folge eines Nervenprozesses syphilitischen Ursprungs (Myelitis, Neuritis specifica) aufzufassen sei (Parrot), muss in jedem einzelnen Falle erst nachgewiesen werden.

Ob die ossifizierende Myositis wirklich Beziehungen zur Syphilis aufweist, wie behauptet wurde (Hawkins, Neumann), muss bei dem spärlichen kasuistischen Material und dem Mangel eingehender histologischer Untersuchungen solcher Fälle, vor der Hand noch offen gelassen werden.

Abgesehen von den bis nun beschriebenen Erkrankungen der Muskelsubstanz, welche teils als Muskelsyphilis, teils als Folge einer syphilitischen Organerkrankung im Sinne einer sekundären Degeneration aufzufassen

sind, bedingt die syphilitische Durchseuchung des Organismus Ernährungsstörungen, wie Anämie oder amyloide Degeneration, welcher wie in den übrigen Organen selbstverständlich auch im Muskelgewebe hochgradige trophische Veränderungen zu folgen pflegen.

Anhangsweise muss schliesslich nochmals des schon angeführten von Parrot (1879) mit dem Namen Pseudoparalysis syphilitica belegten Zustandes gedacht werden. Derselbe äussert sich in einer schlaffen Lähmung der oberen, seltener auch der unteren Extremitäten und kommt nur bei hereditär syphilitischen Kindern in ihrer ersten Lebenszeit zur Beobachtung. Es handelt sich um schmerzhafte, meist konische Anschwellungen der Extremitätenenden die höchstwahrscheinlich vom Perioste der langen Röhrenknochen (unteres Humerusende) ausgehen und sehr häufig mit der Osteochondritis der Epiphysenenden vergesellschaftet sind. Ob hier auch eine entzündliche Mitbeteiligung der an den erkrankten Knochen inserierenden Muskeln, wenn auch nur streckenweise etwa in ihrer Insertion, oder nur die durch den Knochen-Schmerz bedingte Reflexlähmung die eigentliche Ursache der Bewegungslosigkeit abgiebt, ist derzeit noch nicht klargestellt. Eine rein mechanische Ursache, die Lösung der benachbarten Epiphysen, kann nach den Beobachtungen Reuters jedenfalls nicht für alle Fälle zur Erklärung dienen, da dieser Autor Fälle von Pseudoparalysis sicher ohne Epiphysenlösung einhergehend jüngst erst beschrieben hat.

In solchen Fällen muss man sich jedoch daran erinnern, dass bei Neugeborenen, welche Lähmungen eines Armes unter dem Bilde der Pseudoparalysis dargeboten, Hämorrhagien (Schlichter) oder sonstige organische Veränderungen im Halsmarke vorgefunden wurden.

In jüngster Zeit hat J. Zappert für manche Fälle symetrischer Pseudoparalyse syphilitischer Neugeborener ohne gleichzeitig wahrnehmbare Knochenaffektion als Ursache der Lähmung Läsionen der Vorderhornzellen und Vorderwurzeln des Rückenmarkes histologisch nachzuweisen vermocht, die er analog den Nervenstörungen bei Diphtherie und anderen Infektionskrankheiten auf chemisch-toxische Schädlichkeiten zurückzuführen sucht.

AUS DEM PATHOLOG. INSTITUT DER BÖHMISCHEN UNIVERSITÄT PRAG:
PROF. HLAVA.

f) Tetanus.

Von

M. Wellner, Prag,
Assistent am obigen Institut.

Litteratur.[1])

1. Babes, Recherches sur les tétanos. Annal. de l'Inst. de path. et bact. Bucarest 1895. Vol. V.
2. Bacon, Notes of a case of tetanus; recovery. Lancet 1896. Sept. 19.
3. Bazy, De la sérothérapie préventive dans le tetanus. La Médecine moderne 1896. p. 142.
4. Beck, Experimentelle Untersuchungen über den Tetanus. Zeitschrift für Hygiene 1895. XIX. Bd. S. 427.
5. Beus, Zeitschrift für Veterinärkunde 1896. Dezember.
6. Behring u. Knorr, Tetanusantitoxin für die Anwendung in der Praxis. Deutsche med. Wochenschrift 1896. Nr. 43.
7. Blumenthal, Klinische und experimentelle Beiträge zur Kenntnis des Tetanus. Zeitschrift f. klinische Medizin. 1896. Bd. 30.
8. Brieger, Weitere Erfahrungen über Bakteriengifte. Zeitschr. f. Hyg. 1895. Bd. 19. S. 101.
9. Brieger u. Boer, Über die Toxine der Diphtherie und des Tetanus. Deutsche mediz. Wochenschr. 1896. Nr. 49.

9a. Dieselben, Über Antitoxine und Toxine. Zeitschr. f. Hygiene. 1896. XXI.

10. Brun, Étude sur le raccourcissement musculaire post-tetanique, et sur quelques symptomes peu connus du tétanos. Bull. de l'Acad. 1896. 32.
11. Buchdrucker, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1897. Nr. 4.
12. Burckhard, Zwei Beiträge zur Kenntnis der Formalinwirkung. Centralbl. f. Bakter. u. Parasitenk. 1895. Bd. XVIII. S. 257. Nr. 9 u. 10.
13. Carbone et Perrero, Über die Ätiologie des rheumatischen Tetanus. Centralbl. f. Bakt. und Parasitenkunde. 1895. Bd. XVIII. Nr. 7.
14. Courmont et Doyon, Quelques considérations théoriques sur la sérothérapie du tétanos. Arch. de physiol. norm. et pathol. 1896.
15. Dorst, Über die Bedeutung der Hämatome bei der Entwickelung der Infektionen. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. 1896. Bd. XX. S. 538.
16. Dieckerhoff u. Peter, Zur Behandlung des Starrkrampfes beim Pferde mit Tetanus-Antitoxin (Behring). Berl. tierärztl. Wochenschr. 1896. Nr. 47, 50.

1) Übersicht der Litteratur der letzten zwei Jahre.

17. Fedorow, Über Tetanus. Inaug.-Dissert. Moskau 1895.
18. Emil Fronz, Über Tetanus im Kindesalter. Jahrbücher für Kinderheilkunde 1895. Bd. XL. H. 2 u. 3.
19. Paul Gautkowski, Beiträge zur Lehre vom Tetanus. Inaug.-Dissert. Würzburg 1895.
20. Gibier, Effets produits sur certains animaux par les toxines et les antitoxines de la diphthérie et du tétanos injectées dans le rectum. La Semaine médicale 1896. Nr. 26.
21. Gougenheim, Un cas de tétanos céphalique. Union méd. 1895. Nr. 39.
22. Ibrana, Contributo alla cura del tetano traumatico con le injezioni ipodermiche di acido fenico (metodo Bacelli). Rif. med. 1896. Nr. 62.
23. Kamen, Zur Frage über die Ätiologie der Tetanusformen nichttraumatischen Ursprunges. Centralbl. f Bakt. u. Par. 1895. Bd. XVIII. Nr. 17—18. S. 513.
24. Georg Krieger, Blood Serum Therapy and Antitoxins. Chicago 1895.
25. Kondratjew, Über Selbstverteidigung des tierischen Organismus gegen Bakterieninfektion. Wratsch 1895. p. 412.
26. Matthias, Berl. thierärztl. Wochenschrift 1897. Nr. 4.
27. Melde. Ein durch das Behring'sche Tetanusantitoxin geheilter Fall von Starrkrampf beim Pferde. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1896. Nr. 50.
28. Möller, Zur Behandlung des Tetanus. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1895. Nr. 41.
29. Nocard, Sur la sérothérapie du tétanos. Bull. de l'Acad. 1895. Nr. 42. p. 407.
30. Oscherowski, Tetanus traumaticus, geheilt durch Phenolinjektionen. Militär.-med. Journal 1895. III.
31. Pike, A case of tetanus from peripheral irrigation; recovery. Lancet 1896. Sept. 26.
32. Rex, Behandlung von Pferden mit Tetanus-Antitoxin. Zeitschrift f. Veterinärkunde. 1897. Jahrg. IX. Nr. 1.
33. Righi, Di una particolare azione protettiva dell' albume d' uovo nei conigli. Riforma medica. 1895. Nr. 185.
34. Siedamgrotzky, Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1896. Nr. 52.
35. Schmuckler, Tet. traumaticus mit chron. Verlauf. Med. Rundschau. 1895. Nr. 21.
36. J. Schnitzler, Über einen Fall von Kopftetanus. Wiener klin. Rundschau. 1895.
37. Schwindells, Notes on two cases of tetanus; recovery. Lancet 1895.
38. Van Cott, The tetanus bacillus. The Brooklyn med. Journal. 1896. June and July.
39. Vogel, Zur Behandlung des Starrkrampfes beim Pferde mit Tetanus-Antitoxin (Behring). Berl. tierärztl. Wochenschr. 1897. Nr. 1.
40. Worthington, The prognosis of tetanus. St. Barthol. Hosp. Rep. 1896. Vol. 31.
41. Zaggl, Über Tetanus. Aus der Landpraxis. Münch. med. Wochenschr. 1895. Nr. 8.

Unsere Kenntnisse über Tetanus wurden in den letzten zwei Jahren durch recht viele interessante Fälle erweitert. Die meisten Fälle beziehen sich jedoch auf die Tetanusantitoxin-Therapie und wird über sie ausführlich berichtet.

Tetanusfälle beschrieben Schmuckler (35) (nach einer Bisswunde des Unterschenkels), Zaggl (41) (zwei Fälle), Möller (28) (nach Schweifamputation beim Pferde), Swindells (37) (drei Fälle), Van Cott (38) (Kasuistik von 93 Fällen, die in Jahren 1879—95 in Brooklyn beobachtet waren), Bacon (2) (Verletzung mit Holzbalken), Pike (31) (Verletzung des Daumens mit Holzsplitter). Die Mehrzahl der erwähnten Fälle wurde durch Narkotica geheilt.

Oscherowski (30) (Schusswunde der Fusssohle) und Ibrana (22) (Verletzung der linken grossen Zehe durch einen Stein, Verbindung der Wunde mit Spinneweben, welche mit Erde sehr verunreinigt waren) heilten ihre Fälle durch Injektionen mit 2% Karbollösung nach Bacelli. Der Ibranasche

Fall soll der fünfte sein, der unter dem Einflusse der Karbolinjektionen geheilt ist.

Von den übrigen Fällen sind noch zwei zu erwähnen, die in die dunkle Frage der Ätiologie des idiopathischen Tetanus etwas Licht zu bringen vermögen.

Carbone und Perrero (13) beobachteten nämlich bei einem 38 jährigen Manne ohne jede Verletzung nach einer starken Durchnässung einen typischen Tetanus. Bei der Sektion fand man nur eine diffusse Bronchitis. Die mit dem Bronchialschleime geimpften Mäuse gingen alle an Tetanus zu Grunde und auch durch Kultivation des Schleimes wurden Tetanusbacillen nachgewiesen. Die Verfasser glauben, dass der Fall ein Tetanus rheumaticus war und meinen, dass die ätiologische Identität des rheumatischen und traumatischen Tetanus bald erwiesen wird.

An eine solche Pulmonalform des Tetanus war früher schwer zu denken, um so mehr, da man auch auf experimentellem Wege eine solche Form des Tetanus nicht erzeugen konnte. Sormani (Esperimenti sulla inalazione del virus tetanigeno. La Riforma medica 1890, Nr. 10) nämlich injizierte trockene Tetanuskulturen direkt in die Trachea der Tiere, aber das Experiment sowie die Inhalation einer Tetanuskultur, wenn auch die Tiere durch Versenken in kaltes Wasser einer starken Durchnässung ausgesetzt waren, blieb erfolglos. Wir müssen uns den Infektionsmodus so vorstellen, dass vielleicht in dem Falle von Carbone und Perrero die Prädisposition in einem Bronchialkatarrh präexistiert hatte[1]).

Den zweiten Fall beschrieb Kamen (23). Bei Obduktion eines Soldaten, der an typischem Tetanus gestorben war, fand man keine Verletzung, nur eine grosse Obstipation. Im Dickdarmschleime konnte man Tetanusbacillen nachweisen. Kamen glaubt, dass in diesem Falle die Infektion durch Sterkoralnekrosen der Darmschleimhaut entstanden ist. Er glaubt, dass weitere Untersuchungen bestätigen werden, dass manche Formen von idiopathischem Tetanus auf eine Intoxikation vom Darme aus, also eine tetanische Vergiftung im gewöhnlichsten Sinne des Wortes, zurückgeführt werden könnten.

Von Tetanus hydrophobicus Rose sind in den letzten zwei Jahren nur drei Fälle (Gougenheim [21], Schnitzler [36], Fronz [18]) beobachtet worden, so dass bis jetzt ca. 60 Fälle des Tetanus cephalicus bekannt sind. Alle drei Autoren beschreiben trotz der Untersuchungen Brunners Facialisparalyse an der verletzten Gesichtshälfte. Schnitzler glaubt, dass die Paralyse durch Tetanustoxin verursacht wird und macht aufmerksam darauf, dass nur diejenigen Nerven beim Tetanus hydrophobicus paralysiert sind, die von der Peripherie zum Centrum eine relativ kurze Bahn haben (Facialis, Oculo-

---

1) Es werden in diesem Momente experimentelle Studien vom Referenten gemacht, über welche an dieser Stelle später referiert werden wird.

motorius, Abducens), dagegen in den Extremitäten, wo lange Nerven verlaufen, nur Krämpfe beobachtet werden.

Wie schon oben erwähnt ist, beziehen sich die meisten Tetanusfälle auf die Antitoxintherapie. Die mit diesem neuen Mittel behandelten Fälle vermehrten sich in der Litteratur schnell. Weil eben eine genaue Statistik zu einem rechtmässigen Urteile nötig ist und weil die mit Antitoxin behandelten Fälle noch nirgendswo zusammengestellt sind, wurde eine solche übersichtliche Tabelle diesem Referate beigegeben.

Autor	Art der Verletzung des Kranken	Inkubation	Verlauf	Injektionen	Ausgang	Bemerkungen
Gagliardi. Primo caso di tetano traumatico curato con l'antitossina Tizzoni-Cattani. Quarigione. La Rif. med. 1892 Nr. 76.	45 j. Mann, Verletzung des linken Fusses	12 Tage	chron.	4 Injektionen von 0.25 g Antitoxin	Genesung	—
Schwarz. Ein Fall von Heilung des Tetanus traumat. durch das Tizzoni- u. Cattani-Antitoxin Centralbl. für Bakt. u. Parasitenk. 1891. X. Bd. Nr. 24, S. 785.	15 j. Bursche, Verletzung der Hand (Durchtrennung der Art. ulnaris) am Felde	14 Tage	chron.	2 Injektionen von 0.15 g, 1 von 0.20, 2 von 0.25 g Antitoxin	Genesung	In der Wunde sowie in der Felderde wurden typische Tetanusbacillen gefunden
Baginsky. Fall von Trismus und Tetanus neonatorum Berl. klin. Wochenschr. 1891. Nr. 7.	Neugeb. Kind, (9 Tage alt.) Tetanus neonatorum	4 Tage	akut	6 Injektionen v. 0.1—0.4 ccm Serum. Im ganzen 1.5 ccm Serum	Exitus	Aus der serösen Flüssigkeit d. Nabelwunde gewann man reine Tetanusbacillen-Kulturen, die mit Erfolg auf andere Tiere überimpft wurden
Paccini. Terzo caso di tetano traumatico curato con l'antitossina del tetano praeparata dal prof. Tizzoni e dallo dotta. Cattani. Quarigione. La Rif. med. 1892. Nr. 4.	21 j. Bauer, Schnittwunde des Ringfingers im Stalle	10 Tage	chron.	7 Injektionen von 0.25 g Antitoxin	Genesung	Die Wunde wurde bakteriologisch nicht untersucht
Finotti. Ein Fall von Tetanus mit Tizzonis Antitoxin behandelt. Genesung. Wien. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 1.	Vulnus contusolacerum der rechten Hand	3 Tage	akut	Amputat. antibrachii dextri. In 28 Injekt. 4.75 g Antitoxin	Genesung in 3 Wochen	—

Autor	Art der Verletzung des Kranken	Inkubation	Verlauf	Injektionen	Ausgang	Bemerkungen
Tizzoni. Quinto caso di tetano traumatico curato col sangue di animale immune (coniglio); quarigione. Rif. med. 1892. Nr. 160.	Vulnus contusum a. linken Mittelfinger. Verunreinigung der Wunde mit Erde	12 Tage	chron.	Amputatio des Mittelfingers. 16 Injektionen v. 2.5—5 ccm Kaninchenserum (im ganzen 40 ccm). Dann in 6 Injekt. 1.35 g Antitoxin	Genesung in 3 Wochen	—
Taruffi. Sechste Heilung des Tetanus traumaticus durch das Antitoxin Tizzoni-Cattani. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenkunde. 1892. XI. Bd. Nr. 20, S. 625.	74 j. Bauer, Quetschwunde des rechten klein. Fingers	10 Tage	subakut	Exarticulatio des kleinen Fingers. 5 Injekt. von 0.25 g Antitoxin	Genesung	Durch Kultivation u. Impfung wurden in der Wunde des exartikulierten Fingers virulente Tetanusbacillen nachgewiesen. Der Urin d. Kranken zeigte sich bei drei Mäusen auch tetanotoxisch
Casali. Siebenter mit Antitoxin von Tizzoni-Cattani behandelter Fall von Tetanus traum. Heilung. Centralbl. f. Bakt. und Parasitenk. 1892. Bd. XII. Nr. 23, S. 56.	Eine Frau, kleine Verletzung des Fusses m. einer Stange d. Weinstockes am Weinberge	14 Tage	chron.	6 Injektionen von 0.25 g u. 1 von 0.15 g Antitoxin	Genesung in 4 Wochen	Im Wundeiter befanden sich: B. tetani, Streptoc. septicus und ein Erdebacillus
Finotti. Ottavo caso di tetano traumatico curato con l' antitossina Tizzoni-Cattani; quarigione. La Riforma medica. 1892. Nr. 148.	Komplizierte Fraktur des linken Antibrachium	16 Tage	akut	In 23 Injekt. 4.80 g Antitoxin	Genesung	In dem Wundsekret wurden Tetanusbacillen nicht nachgewiesen. Auch Impfung mit Stücklein der Wunde blieb erfolglos
Magagni. Nono caso di tetano traumatico curato con l' antitossina Tizzoni-Cattani; quarigione. La Rif. med. 1893. Nr. 28.	Vuln. lacerum d. linken Fussdaumens	8 Tage	?	11 Injektionen von 0.25 g Antitoxin	Genesung	—
Finotti. Decimo caso di tetano curato con l' antitossina Tizzoni-Cattani; quarigione. La Rif. medica. 1892. Nr. 284.	19 j. Dienstmädchen, Verletzung der recht. Halsseite durch einen Fall auf die Erde. Aus der Wunde wurde ein Holzsplitter extrahiert	24 Tage	chron.	12 Injektionen à 0.25 g Antitoxin	Genesung	In dem Holzsplitter wurden durch Kultivation und Impfung Tetanusbacillen nachgewiesen

Autor	Art der Verletzung des Kranken	Inkubation	Verlauf	Injektionen	Ausgang	Bemerkungen
Rénon. Deux cas de tétanos traités par des injections de sang antitoxique. Méthode de Behring et Kitasato. Annales de l'Institut Pasteur. 1892. Nr. 4, S. 233.	29 j. Arbeiter, Tetanus traumat.	21 Tage	akut	57 ccm Kaninchen-Serum	Exitus am 3. Tage	—
	57 j. Arbeiter, Tetanus traumaticus	7 Tage	akut	80 ccm Kaninchen-Serum	Exitus am 7. Tage	—
Berger. Académie de méd. 29/XI. 1892.	Tetanus traumaticus	14 Tage	chron.	Serum Roux	Genesung in 4 Wochen	—
Polailon. Académie de méd. 29/XI. 1892.	Tetanus traumaticus	?	?	?	Exitus	Näher Angaben fehlen
Cattai. Ein Fall von Tetanus traumaticus behandelt und geheilt durch das Antitoxin von Tizzoni-Cattani. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. 1893. XIV. Bd. Nr. 4,5, S. 108	15 j. Mädchen, Verletzung der rechten Palma manus durch Zirkelspitze	7 Tage	akut	Zum erstenmal Inj. von 10 ccm Kaninchenser. Dann 6 Inj. à 0.50 g, 1 à 0.65 g Antitoxin Dann wieder 2 Inj. à 6 ccm Hundeserum und 3 ccm Pferdeserum. Endlich 0.50 g Antitoxin und 20 ccm Pferdeserum	Genesung	Bakteriolog. Untersuchung der Wunde wurde nicht vorgenommen
Lesi. Zwölfter Fall von Tet. traumat. behandelt und geheilt durch das Blutserum eines Tieres (Pferdes). Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenkunde 1893. XIV. Bd. Nr. 12.	19 j. Gärtner, Verletzung der rechten Fusssohle d. einen Glassplitter bei Ausschaffen des Mistes	6 Tage	akut	In 4 Injektionen 100 ccm Pferdeserum.	Genesung	—
Escherich. Vier mit Tizzonis Antitoxin behandelte Fälle von Trismus und Tet. neonatorum. Wiener klinische Wochenschr. 1893. Nr. 32.	4 neugeborene Kinder. Tetanus neonatorum.	8 Tage	chron.	2 Injekt. à 0.3 g Antitoxin	Genesung	—
		1 Tag	akut	2 Injekt. à 0.3 g Antitoxin	Exitus	—
		2 Tage	akut	2 Injekt. à 0.3 g Antitoxin	Exitus	—
		5 Tage	akut	2 Injekt. à 0.3 g Antitoxin	Exitus	—

Autor	Art der Verletzung des Kranken	Inkubation	Verlauf	Injektionen	Ausgang	Bemerkungen
Rotter. Ein mit Tetanusheilserum behandelter Fall von Wundstarrkrampf nebst kritischen Bemerkungen über die Blutserumtherapie. Deutsche medizinische Wochenschr. 1893. Nr. 7.	25 j. Kutscher, Verletzung der Hand mit einer Kette im Stalle	8 Tage	chron.	Im ganzen 250 g Pferdeserum Behring	Genesung	—
Henoch. Vier Fälle von Tetanus. Charité-Annalen. 1893. XVIII.	8 j. Knabe, Verletzung der Haut der rechten Hand	?	akut	2 Injektionen à 15 ccm Pferdeserum	Exitus	Impfung des Wundeiters und Blutes des Kranken erfolglos. Ähnliches Missglück bei der Kultivation
Buschke u. Oergel. Beitrag zur Kenntnis des Tetanus. Deutsche mediz. Wochenschr. 1893. Nr. 7. S. 149.	9 j. Knabe, komplizierte Unterschenkelfraktur	9 Tage	akut	Injektion von 10 ccm Serum Behring	Exitus eine Stunde nach der Injektion	Im Wundsekret durch Impfung u. Kulturen zahlreiche Tetanusbacillen nachgewiesen. Vier Stunden vor dem Tode wurde aus der Vena mediana 60 ccm Blut entnommen. Dieses Blut (also vor der Injektion) zeigte sich bei Mäusen immer tetano-toxisch. Das Blut aus der Leiche (also nach der Injektion) war nicht tetano-toxisch
Ranke. Aerztl. Verein München 7/VI. 93. Ref. München medizinische Wochenschr. 1893. 30.	Tetanus traumaticus	1 Monat	chron.	Serum Behring	Genesung	—
Brunner. Münch. med. Wochenschr. 1893. Nr. 30.	Tetanus traumaticus	9 Tage	akut	100 ccm Serum Behring	Exitus am 2. Tage	—
Roux et Vaillard. Contribution à l'étude du tetanos. Annales de l'Institut Pasteur. 1893. p. 123.	22j. Mann, Tet. traumat.	15 Tage	chron.	265 ccm Sernm (1:10,000.000)	Genesung i. 4 Wochen	—
	11 j. Knabe, Tet traumat	15 Tage	akut	147 ccm Serum	Exitus am 6. Tage	—
	43 j. Mann, Tet. traumat.	8 Tage	akut	108 ccm Serum	Exitus am 5. Tage	—
	15 j. Bursche, Tet. traumat.	5 Tage	akut	20 ccm Serum	Exitus am 2. Tage	—
	27 j. Mann, Tet. traumat.	8 Tage	akut	402 ccm Serum	Exitus am 5. Tage	—
	23 j. Mann, Tet. traumat.	14 Tage	akut	247 ccm Serum	Exitus am 3. Tage	—
	12 j. Mädchen, Tet. traumat.	15 Tage	akut	310 ccm Serum	Exitus in 4 Wochen	—

Autor	Art der Verletzung des Kranken	Inkubation	Verlauf	Injektionen	Ausgang	Bemerkungen
Moritz. Über einen mit Heilserum behandelten Fall von Tetanus beim Menschen. Münchener mediz. Wochenschr. 1893. Nr. 30. S. 561.	12j. Knabe, Keine Verletzung	?	chron.	Im ganzen 95 ccm Serum Behring	Genesung in 5 Wochen	Vor der ersten Injektion wurde aus der Vena mediana etwas Blut entnommen; dieses zeigte sich aber bei Mäusen nicht tetano-toxisch
Schwartz. Pathogénie et traitement de tétanos, Société de chirurgie, séance de 29 mars 1893. La Semaine médicale. 1893. p. 156.	Tetanus traumaticus	?	?	?	Genesung	—
	Tetanus traumaticus	?	akut	Im ganzen 240 ccm Serum	Exitus	—
Buschke. Über die Immunisierung eines Menschen gegen Tetanus. Deutsche mediz. Wochenschr. 1893. Nr. 50. S. 1329.	Buschke verletzte sich selbst beieinem Experimente mit Tetanus-Bouillon-Kulturen durch die Spitze einer Pravaz-Spritze an d. Volarseite d. rechten kleinen Fingers	?	chron.	Am 5. Tage nach der Verletzung Injektionen v. 5 ccm Pferdeserum (1 : 1,000.000)	Genesung in 9 Tagen	Ein zweifelhafter Fall
Remessoff und Fedoroff. Zwei Fälle von Tetanus traumaticus behandelt u. der eine von ihnen geheilt durch das Blutserum immun gemachter Tiere (Hunde) Centralbl. f. Bakt und Par. 1894. Bd. XV. Nr. 4. S. 115.	12j. Knabe, Verletzung der rechten Fusssohle durch eine Nadel	8 Tage	chron.	4 Injektionen à 50 ccm Hundeserum (1 : 300.000)	Genesung	—
	6j. Mädchen, keine Verletzung	?	akut	In 5 Injekt. 150 ccm Kaninchen- und Hundeserum	Exitus am 6. Tage	Bei der Sektion wurde Pneumonia crouposa gefunden
Giusti et Bonaiuti. Fall von Tet. traumat., geheilt durch Blutserum gegen diese Krankheit vaccinierter Tiere. Berl. klin. Wochenschr. 1894. Nr. 36, S. 818.	21j. Soldat	22 Tage	akut	80 ccm Pferdeserum (1:10,000.000) 110 ccm Hundeserum (1 : 5,000.000) und 2 g Antitoxin	Genesung	—
v. Hacker. Über zwei mit Tizzonis Antitoxin behandelte und geheilte Fälle von Tet. traumat. Wien. klinische Wochenschr. 1894. Nr. 25. S. 465.	22j. Knecht, tiefe Wunde d. linken Vola manus	11 Tage	chron.	In 12 Injekt. circa 8.85 Antitoxin Tizzoni	Genesung am 18. Tage	—
	13j. Knabe, kleine Wunde des link. Daumens. Verunreinigung mit Erde	5 Tage	chron.	Im ganzen 4.05 g Antitoxin Tizzoni	Genesung am 16. Tage	—

Autor	Art der Verletzung des Kranken	Inkubation	Verlauf	Injektionen	Ausgang	Bemerkungen
Bauer. Tetanus traumaticus. Antitoxinbehandlung (nach Tizzoni). Tod. Wiener klinische Wochenschrift. 1894. Nr. 45. S. 846.	26j. Taglöhner, Verletzung des rechten Beines	8 Tage	akut	2.25 g Antitoxin Tizzoni auf einmal	Exitus am 2. Tage	Bei der Obduktion Zeichen einer Septikämie
Schwarz E. Über einen mit Antitoxin behandelten Fall von Tet. nebst Bemerkungen über den Stoffwechsel im Tet. Wien. med. Wochenschr. 1894. Nr. 50—52.	Tetanus traumaticus	3 Tage	akut	3 g Antitoxin Tizzoni	Exitus	Nach jeder Injektion grosse Leukocytose
Dörfler. Ein weiterer mit Behring-Heilserum behandelter Fall von Tetanus. Münch. med. Wochenschr. 1894. Nr. 15, S. 282.	Tetanus traumaticus	?	mild	Serum Behring	Genesung	—
Thomas Clarke. Traumatic tetanus treated by injection of tetanus antitoxin; recovery; Lancet 1894. Jan. 27.	14j. Knabe, Tet. traumat.	7 Tage	?	?	Genesung	—
Percy. A case of recovery from tetanus in which antitoxin was injected. Brit. med. Journal. 1894.	Tetanus traumaticus	?	?	?	Genesung	—
Evans. A case of traumatic tetanus which recovered under antitoxin injections. Brit. med. Journal. 1894. 15. Sept. p. 581.	Tetanus traumaticus	?	?	?	Genesung in 48 Tagen	—
Burton-Fanning. Antitoxin treatment of tetanus. Brit. med. Journal. 1894. 23. Sept.	Tetanus traumaticus	?	?	?	Exitus	—
M. Beck. Experimentelle Untersuchungen über den Tet. Zeitschrift für Hygiene. 1895. Bd. XIX. S. 427.	27j. Kutscher, Quetschung des rechten Ringfingers	8 Tage	akut	In 5 Injekt. 600 ccm Serum (1 : 4,000.000)	Exitus am 3. Tage nach der ersten Injektion	Im Wundeiter Bacill. tetani und Staphylococcus albus. Von drei mit Stückchen der Wunde geimpften Mäusen starben zwei an Tetanus

Autor	Art der Verletzung des Kranken	Inkubation	Verlauf	Injektionen	Ausgang	Bemerkungen
Vagedes. Über Antitoxinausscheidung bei einem mit Tetanusserum behandelten Menschen. Zeitschrift f. Hyg. XX. Bd. 1895. S. 295-300.	15 j. Tischlergeselle, Quetschung des rechten Mittelfingers durch einen Holzbalken	8 Tage	mild	Excision der Wunde. Circa 300 ccm Pferdeserum (1 : 5,000.000)	Heilung in 1 Monat	Impfung der Mäuse mit Wundsekret und Holzbalkensplittern blieb erfolglos. Im Urin des Kranken konnte man 11 Tage, im Blute 18 Tage Antitoxion nachweisen
Thompson. A case of tetanus with demonstration of the bacilli, treated with inoculations. Medical Record. 1895. 5. January.	13 j. Knabe, Verletzung der Fusssohle mit einer Nadel durch ein Schuhloch	14 Tage	chron.	5 Injektionen à 0.5—1 g Antitoxin Brieger	Heilung	In der Wunde sowie in der Erde um das Schuhloch zahlreiche Tetanusbacillen
Caretti. Un case di tetano cefalico curato con l' antitossina Tizzoni-Cattani. Quarigione. Rif. medica. 1895. Nr. 14.	44 j. Bäuerin, Stirnwunde durch einen Fall vom Wagen	8 Tage	chron.	4 Injektionen à 2.20—2.25 g Antitoxin Tizzoni	Genesung in 5 Wochen	—
Walko. Über einen mit Tizzonis Antitoxin behandelten Fall von Tetanus puerperal. Deutsche med. Wochenschr. 1895. Nr. 36.	Fabrikarbeiterin, Placenta praevia. Tet. puerperalis	8 Tage	akut	13 Injektionen à 0.2 g Antitoxin	Exitus am 17. Tage post partum (4. Tag nach der ersten Injektion.)	In den Lochien keine Tetanusbacillen. Nach jeder Injektion starke Leukocytose (8000 bis 14000 im ccm)
Oelberg. Ein Fall von Tetanus. Wien. klin. Wochenschr. 1895. Nr. 49.	Tetanus traumaticus	14 Tage	akut	1.6 g Antitoxin	Exitus am 5. Tage	—
Foges Arthur. Tet.-Antitoxinbehandlung (nach Tizzoni). Ösophagotomie - Tod. Wien. medizinische Wochenschr. 1895. Nr. 24.	Tetanus traumaticus	?	subakut	?	Exitus am 18. Tage	—
Sahli. Über die Therapie des Tetanus und über den Wert und Grenzen der Serumtherapie nebst Mitteilungen eines gemeinsam mit Professor Tavel mittelst Heilserum behandelten Tetanusfalles. Mitteilungen aus Kliniken u. mediz. Instituten der Schweiz. 1895. 3 Reihe. Heft 6.	Tetanus traumaticus	1 Monat	subakut	150 ccm Serum Tavel (1 : 2,000.000)	Heilung in 1½ Monaten	—

Autor	Art der Verletzung des Kranken	Inkubation	Verlauf	Injektionen	Ausgang	Bemerkungen
Marriot, John. A case of tetanus treated by antitoxin. Lancet 1895. Jan. 19.	Tetanus traumaticus	6 Tage	?	9.7 g Antitoxin	Heilung	—
Marson. A case of tetanus, treated with tetanus-antitoxin, and a review of thirty-eight others. Lancet 1895. Aug. 10. p. 329.	38 j. Mann, Verletzung des Daumens der linken Hand	10 Tage	chron.	Amputatio pollicis. Im ganzen 144 Gran Antitoxin	Exitus am 27. Tage	Bei der Obduktion fand man Zeichen einer Septikämie
Tirard. A case of traumatic tetanus treated with tetanus-antitoxin; recovery. Lancet 1895. Nov. 2. p. 1101.	4½ j. Mädchen, Verletzung der Fusssohle durch einen Glassplitter	12 Tage	akut	6 Injektionen à 0.65 g Antitoxin	Heilung	Nach jeder Injektion Salivation und Schwitzen
Hartley. A case of traumatic tetanus treated wi tet.-antitoxin and chloral-hydrate. Lancet 1895. Dec. 7. p. 1424.	44 j. Schmied, Verletzung des rechten Antibrachium	13 Tage	?	Mehrere Injektionen von 1 g Antitoxin. Daneben Chloral. hydrat.	Genesung in 6 Wochen	—
Farrant. A case of tetanus treated with antitoxin, death on the fifteenth day after onset of symptoms. Lancet 1895. Dec. 7. p. 1432.	46 j. Mann, Alkoholiker, Verletzung des Gesichtes	8 Tage	akut	Antitoxin	Exitus am 15. Tage	—
Turner et Cheatle. A case of traumat. tetanus treated by antitoxin serum; recovery. Lancet. 1895. Dec. 7. p. 1437.	6 j. Knabe, Verletzung des link. Daumens mit einem Drahte.	8 Tage	chron.	Excision der Wunde. In 4 Inj. 3.5 g Serum.	Heilung	In der Wunde wurden Tetanusbacillen nicht nachgewiesen
Maidlow. A case of tetanus treated with tetanus antitoxin; Lancet 1895. Dec. 7.	46 j. Mann, Verletzung der Nase.	6 Tage	akut	Im ganzen 4.5 g Antitoxin	Exitus am 18. Tage	—
Firth Lacy. A case of tetanus neonatorum unsuccessfully treated with tetanus-antitoxin. Brit. med Journal. 1895. Jan. 19. p. 133.	Tetanus neonatorum	6 Tage	akut	Antitoxin-Injektionen	Exitus	—
Williamson. A case of tetanus neanotorum unsuccessfully treated with tetanus-antitoxin. Brit. med. Journal 1895. Febr. 23. p. 419.	15 j. Bursche, Vuln. lacerum in der Glutäalgegend u. am grossen Trochanter	10 Tage	akut	Antitoxin-Injektionen	Exitus am 27. Tage	—

Autor	Art der Verletzung des Kranken	Inkubation	Verlauf	Injektionen	Ausgang	Bemerkungen
Fenwick, Harry. A case of recovery from tetanus in which antitoxin was used. Brit. medic. Journal. 1895. Febr. 23. p. 418	35 j. Mann, Abreissung des Daumennagels	10 Tage	chron.	Antitoxin. Daneben $CHCl_3$ und Chloral. hydr.	Genesung	—
Gornall. Traumatic tetanus treated with antitoxin. Brit med. Journal 1895. April 27.	13 j. Knabe, Tet. traumat.	12 Tage	?	8 Injektionen v. 0.5—1.5 g Antitoxin Daneben BrK und Chloral	Genesung	Tetanusbacillen in der Wunde nicht nachgewiesen
Willemer. Ein mit Behringschem Antitoxin behandelter Tetanusfall. Deutsche med. Wochenschr. 1896. Nr. 46. S. 737.	25 j. Kesselschmied, Starke Durchnässung.	5 Tage	chron.	Injektion von 9 g Tet. A.N.[100] Behring-Knorr	Genesung in 3 Wochen	—
Bienwald. Ein Tetanus-Fall mit Behrings neuem Antitoxin behandelt. Deutsche med. Wochenschr. 1896. Nr. 49. S. 797.	32 Jahre alter Futterknecht ?	?	akut	Eine intraven. Injektion von 5 g Tet. A.N.[100] Behring-Knorr	Exitus 5 Stunden nach der Injektion	—
Pel. Über einen mit Tizzonis Antitoxin behandelten Tetanuskranken. (Naturwissenschaftl. Versamml. Amsterdam 1894.) Ref. Schmidt. Jahrb. 1896.	Tetanus traumaticus	8 Tage	akut	9 g Antitoxin Tizzoni	Langsame Heilung	—
Macartney. Notes on two cases of tetanus treated with tetanus-antitoxin. Lancet. 1896. Jan. 18.	50 j. Frau, Operation eines Vulvaepithelioms	8 Tage	akut	Injekt. v. Minimaldosis London. Antitoxin	Exitus	—
	$5^1/_2$ j. Knabe, Quetschwunde des Fusses	7 Tage	akut	3 Injekt. von Minimaldosis Antitoxin	Exitus	—
Tracey. Case of chronic tetanus by Tizzoni's antitoxin; recovery. Lancet 1896. Febr. 1.	7 j. Mädchen, Verbrennung an der Stirn u. dem linken Bein	14 Tage	chron.	Injektionen v. circa 20 g Antitoxin	Genesung	—
Farrant. A case of tetanus treated by Tizzoni's antitoxin. death. Lancet 1896. März 28.	24 j. besoffener Mann, Vulnus contusolacerum der rechten Vola manus u. komminutive Fraktur des rechten Unterschenkels	9 Tage	akut	Amputatio des Unterschenkels. Im ganzen wurden 4 g Antitoxin injiziert.	Exitus am 13. Tage nach der Verletzung (4 Tage nach der ersten Injektion.)	—

Autor	Art der Verletzung des Kranken	Inkubation	Verlauf	Injektionen	Ausgang	Bemerkungen
Mac Ewen. Two cases of tetanus treated by antitoxin. Lancet 1896. Aug. 8.	50 j. Mann, Verletzung des Daumens	10 Tage	akut	Amputatio pollicis. 100 ccm Antitoxin (aus dem Instit. Pasteur)	Exitus am 17. Tage	—
	21 j. Frau, Abortus im 4. Monate. Tetanus puerperalis	11 Tage	akut	1 g + 10 ccm Antitoxin (aus dem Institute Pasteur.)	Exitus	—
Greenwood. Case of traumatic tetanus treated by antitoxin; recovery in three weeks. Lancet 1896. Oct. 10.	17 j. Mann, Schusswunde des Daumens. Verunreinigung d. Wunde mit Gartenerde	12 Tage	chron.	Amputat. pollicis. Injektion von 11 g Antitoxin.	Heilung in 3 Wochen	—
Withington. A case of tetanus following abortion treated by antitoxin. Boston medic. and surg. Journ. 1896. CXXXIV. 3.	30 j. Frau, Abortus. Tetanus puerperalis	13 Tage	akut	Curettement. Injektionen v. Antitoxin.	Langsame Heilung in 3 Monaten	—
Grayson. A case of traumat tetanus treated with Tetanus-antitoxin. Pittsburg. Medical Review and The Therapeutic-Gazette. 1896. Febr.	6 j. Knabe, Verletzung des Beines mit einem Drahte	8 Tage	chron.	Im ganzen 30 ccm. Antitoxin (4 Injektionen à 5 ccm, 1 à 10 ccm.)	Genesung	—
Backer. A case of tetanus treated with tetanus-antitoxin; death. Brit. med. Journ. 1896. Jan. 25.	Tetanus traumaticus	10 Tage	akut	6.5 g Antitoxin	Exitus am 5. Tage	—
Steer. A case of tetanus treated by antitoxin. Brit. med. Journ. 1896. Febr. 14.	Tetanus traumaticus	11 Tage	akut	?	Langsame Heilung	—
Ridge. Case of tetanus treated with antitoxin. Brit. med. Journ. 1896. Sept. 12.	16 j. Mann, Quetschung u. Hautschürfung der Hand	14 Tage	chron.	Antitoxin.	Heilung in $2^1/_2$ Wochen	—
Trevelyan. Remarks on the treatment of tetanus with a report of a case of cephalic tetanus treated by injections of antitoxic serum. Brit. medic. Journal. 1896. Nr. 1832.	26 j. Mann, Verletzung des Gesichtes durch Schlag mit einem Schlüssel	12 Tage	akut	Injektionen Serum Roux.	Exitus am 17. Tage	—

Autor	Art der Verletzung des Kranken	Inkubation	Verlauf	Injektionen	Ausgang	Bemerkungen
Voorthuis. Een geval van tet. traumaticus behandeld met Antitoxine. Geneesk. Tijdschr. voor Nederl. India. 1896. XXXVI.	Tetanus traumaticus	?	?	?	?	—
Kose, O. Tři případy tetanu léčené antitoxinem (Tizzoni-Cattani). Časopic českych lékařů. 1897. XXXVI. č. 1, 2.	32j. Arbeiterin, kleine Verletzung auf der rechten Planta pedis	10 Tage	akut	4.5 g Antitoxin Tizzoni-Cattani	Exitus am 15. Tage	Im Wundsekret neben Eiterkokken typische Tetanusbacillen nachgewiesen
	21 j. Magd, Tetanus puerperalis	14 Tage	akut	4.5 g Antitoxin Tizzoni-Cattani	Exitus am 16. Tage	In d. Lochien Tetanusbacillen nachgewiesen
	67j. Taglöhner, keine grobe Verletzung. Zahlreiche Hautragaden	5 Tage	akut	4.5 g Antitoxin Tizzoni-Cattani	Exitus am 8. Tage	Durch Kultivation u. Impfung von Stückchen Haut aus einer Handragade Tetanusbacillen nicht gefunden
Darbyshire. A case of tetanus treated by antitoxin. Lancet. 1897. Febr. 6	13j. Knabe, der sich einen rostigen Nagel in den Fuss getreten hatte	14 Tage	chron.	2.5 g Antitoxin Tizzoni. Dabei BrK u. Chloral	Heilung in 38 Tagen	—
Jacob. Ein in Heilung übergegangener mit Antitoxin behandelter Fall von Tetanus. Deutsche mediz. Wochenschr. 1897. Nr. 6.	14j. Knabe, Verletzung der Schulter durch einen Pistolenschuss	15 Tage	chron.	15 g Antitoxin	Genesung in 5 Wochen	—
Teichmann. Deutsche mediz. Wochenschrift. 1897	Eine Fusswunde	8 Tage	akut	5 ccm Antitoxin	Heilung in 3 Wochen	—

Neben diesen Fällen aus der menschlichen Therapie sind noch einige Fälle, wo Tetanusantitoxin in tierärztlicher Praxis angewendet war, zu erwähnen.

Dieckerhoff und Peter (16) beschreiben vier Fälle des Starrkrampfes beim Pferde, wo Antitoxin benutzt wurde. Zwei Fälle endeten letal, aber der Tod erfolgte durch eine Sekundärinfektion, hervorgerufen durch eine durch Schlucken entstandene Bronchopneumonie. Die übrigen zwei Fälle wurden gesund. Es wurde gemacht eine Injektion von 5 g Tet. A. $N.^{100}$ intravenös in die Vena jugularis. Bemerkenswert erschien dabei der schnelle Rückgang der Erscheinungen (nach einigen Stunden). Beide Autoren empfehlen eine möglichst frühzeitige Antitoxinbehandlung.

Ähnliche Fälle von Heilung des Tetanus beim Pferde beschrieben noch Melde (27), (10 g Antitoxin in Vena jugularis), Siedamgrotzky (34), Beus (5), Rex (32) und Buchdrucker (11) (10 g Antitoxin).

Letal geendete Fälle des Starrkrampfes beim Pferde, die mit Antitoxin behandelt waren, sahen Rex (32), Vogel (39) und Matthias (26). Trotz des unglücklichen Ausganges plädieren die Verfasser für Weiteranwendung des Mittels, da in vorliegenden Fällen immer nach Injektion Besserung, Stillstand und Neigung zum Rückschritt beobachtet wurde.

Berücksichtigt man jetzt die Tabelle der bisher mit Tetanusantitoxin behandelten Fälle, so sieht man, dass 49 Fälle geheilt, 41 Fälle letal endeten, somit 45 %. Man sieht weiter, dass sich die Prognose bei dem mit Serum behandelten Fällen nur für die chronischen Fälle etwas günstiger gestaltet, während für die akuten ein negatives therapeutisches Resultat erzielt worden ist.

Alle geheilten Fälle gehören in die Kategorie der leichtesten Fälle, bei denen die Inkubationszeit sehr lang und der Verlauf sehr mild waren. Solche Fälle heilen auch, wenn man die Wunde antiseptisch versorgt und Narkotica anwendet. Ausserdem ist es aus dem tabellarischen Ausweis ersichtlich, dass in einigen von den geheilten Fällen die Excision der Invasionsstelle oder die Amputation des infizierten Gliedes vorgenommen wurde; somit erscheint der Erfolg der Serumtherapie sehr problematisch. Es wäre jetzt sehr angebracht, eine genaue Statistik der Mortalität bei Tetanus zusammenzustellen. Solche Statistik wäre jetzt für eine kritische Analyse der Resultate der Serumtherapie bei Tetanus sehr wichtig.

Fronz (18), der aus der Wiener Kinderpoliklinik in den letzten Jahren (1865—95) unter 481 000 klinisch oder ambulatorisch besorgten kranken Kindern 50 Fälle von Tetanus zusammenstellen konnte, konstatiert eine Mortalität von 41 %.

Bei Tetanus-Antitoxinbehandlung soll jetzt nach Fedorow (17) die Mortalität in akuten Fällen von 82—96 % auf 46,2 %, in chronischen von 50 % auf 15 %, nach Krieger (24) von 88 % auf 20 % herabgefallen sein.

Alle Autoren (nebst den genannten auch Worthington [40], Courmont et Doyon [14]) stimmen in der Thatsache überein, dass die Antitoxinbehandlung wo möglich früh angewendet sein soll und dass in Fällen, wo Wunden z. B. mit Erde, Kot u. s. w. verunreinigt sind, das Antitoxin prophylaktisch benutzt werden soll. Nocard (29) und Bazy (3) haben z. B. bei zahlreichen Tieren (Nocard in 375 Fällen) präventiv Antitoxin eingespritzt und zwar mit Erfolg. Wenn aber schon die Symptome des Tetanus heftig sind, dann ist jede Antitoxintherapie umsonst. Das hat auch experimentell Beck (4) bei Meerschweinchen, die er mit Holzsplittern infizierte, nachgewiesen.

Trotzdem muss die Anwendung des Serums als die beste und rationellste symptomatische Behandlungsmethode gelten.

Andrerseits sieht man aus der Tabelle, dass das reine Antitoxin Tizzoni-Cattani sich in den meisten Fällen als erfolglos erwiesen hatte. Dagegen die Fälle, die mit Blutserum immun gemachter Tiere behandelt waren, endeten viel günstiger.

In der neuesten Zeit berichten Behring und Knorr (6) über zwei neue, von ihnen hergestellte Tetanusantitoxinpräparate für die Anwendung in der Praxis und zwar:

1. Trockenes Präparat Tet. A. N.^{100} d. h. ein hundertfaches Tetanusnormalantitoxin, von welchem 1 g 100 Antitoxinnormaleinheiten enthält. 500 Antitoxinnormaleinheiten repräsentieren die einfache Heildosis für den Menschen und für Pferde, welche vor dem Gebrauch in 45 ccm sterilisierten Wassers von höchstens 40° C. aufgelöst und auf einmal eingespritzt werden soll. Die Verfasser raten zur Anwendung intravenöser Injektion.

2. Gelöstes Tetanusantitoxin Tet. A. N.^{5} d. h. ein fünffaches Normalantitoxin, von welchem 1 ccm 5 Antitoxinnormaleinheiten enthält. Dosis 0,5—5,0 ccm subcutan bei solchen Verletzungen, welche den Tetanusausbruch befürchten sollen.

Benutzung dieser neuesten Präparate bei Tetanus geschah bis jetzt nur in vereinzelten Fällen, so dass ein Urteil über ihren Wert erst nach einer Zeit und aus einer reichen Kasuistik gemacht werden kann.

Aus den übrigen Publikationen über Tetanus in den letzten zwei Jahren ist wenig Neues zu eruieren. So hat Babes (1) durch seine Experimente nachgewiesen, dass Tetanussporen eine Temperatur von 100° C. innerhalb einer halben Stunde ganz gut ertragen und dass Bouillonkulturen, die man auf 65° C. erwärmt, noch virulent bleiben. Babes hat weiter gezeigt, dass der Hund von der Natur gegen Tetanusinfektion nicht immun ist und dass mit durch Thymusextrakt oder Jodwasserlösung geschwächten Tetanuskulturen Tiere allmählich gegen Tetanus immunisiert werden können, Thatsachen, die schon früher von anderen Forschern nachgewiesen worden waren.

Brieger (8) hat in seinen Studien die Erfahrung gemacht, dass der Tetanusbacillus zu seinem Wachstum Eiweiss oder seine Derivate notwendig braucht, Brieger und Boer (9) zeigten, dass Tetanusantitoxine aus dem Heilserum am besten mit 1% Zinksulfat oder Chlorzink, die Toxine aus dem Kulturfiltrate durch Ammoniumsulfat, Ammoniumphosphat oder Ammoniumkarbonat sich niederschlagen lassen.

Blumenthal (7) kommt zu folgenden Schlüssen:

1. Das im menschlichen Organismus keimende Tetanusgift ist ein Körper, welcher nicht zu den Eiweissstoffen gehört

2. Die Rückenmarksubstanz enthält das Tetanusgift.

3. Das im menschlichen Organismus gebildete Tetanusgift erzeugt bei Meerschweinchen nicht wie beim Menschen eine Erhöhung der Körpertemperatur, sondern eine Erniedrigung derselben.

Burckhard (12) fand, dass Tetanustoxin durch Formalin zerstört wird, dass dazu aber eine grössere Dosis nötig ist als z. B. zur Zerstörung des Diphtherietoxins.

Dorst (15) zeigte experimentell, dass bei der Tetanusinfektion die Hämatome eine grosse Rolle spielen und zwar in der Weise, dass die Tetanusbacillen in einem Hämatom sehr bald eine Reaktion, dagegen bei subcutaner oder intramuskulärer Injektion ohne Hämatom dieselbe erst spät oder nur bei grosser Anzahl von Sporen, hervorrufen.

Mit der Physiologie des Tetanus beschäftigten sich Gautkowski (19) und Brun (10). Der erste stellte auf Grund seiner Versuche mit Doppelzuckungen den Satz auf: „Derselbe Reiz, der für Einzelzuckungen maximal ist, ist auch für den Tetanus maximal". Brun hat wieder die Erfahrung gemacht, dass an untrüglicher Tetanusinfektion sich sichere Zeichen für Muskelverkürzung — nicht etwa Kontrakturen — anschlossen und zwar regellos disseminiert in Bein-, Rumpf-, Arm- und Gesichtsmuskeln.

Zu interessanten Details kamen endlich Kondratjew (25), Righi (33) und Gibier (20).

Kondratjew erhielt aus der Milz und den Nebennieren des Pferdes eine Substanz, die 1—3 Tage vor der Infektion der Mäuse mit Tetanuskulturen intraperitoneal eingespritzt, das Tetanusgift erschwächt.

Righi (33) fand, dass bei Kaninchen, denen er früher 90—130 ccm Hühnereiereiweiss eingespritzt hat, die Tetanusinfektion erst später oder gar nicht zum Ausbruch kam, obzwar alle Kontrolltiere an Tetanus zu Grunde gingen. Er glaubt, dass im Hühnerblute ein gewisser Schutzstoff anwesend sein muss, der in die Eier übergeht.

Gibier kam bei seinen Experimenten zu folgenden Schlüssen:

1. Beim Kaninchen, dem Hunde und der Taube haben rektale Injektionen von Tetanusgift keine Folgen.
2. Wiederholte derartige Rektalinjektionen rufen keine Immunität hervor.
3. Antitoxindosen in 1000fach schützender Dosis (bei subcutaner Injektion) schützen, rektal angewendet, nicht gegen die einfach tödliche Giftdosis.
4. Die Rektalschleimhaut hält die toxischen und antitoxischen Prinzipien zurück, wenn sie dieselben nicht zerstört.

Somit wären die Litteraturangaben der letzten zwei Jahre erschöpft.

Wir möchten noch beifügen, dass Referent im böhmischen pathologischen Institut des Herrn Professor Hlava in Prag neben anderem sich mit der Frage der vermutlichen Immunität der Vögel und Hunde gegen Tetanus experimentell beschäftigt hat. Aus den zahlreichen Experimenten mit Reinkulturen und mit sporenhaltiger Erde wurde mit Sicherheit bewiesen, dass die Hunde nicht nur einen Tetanus mit den typischen Symptomen acquirieren, sondern auch demselben unterliegen. Bei den Vögeln zeigte sich, dass mehr die Form der Krämpfe prävaliert, in welchen die Tiere bei vollem

Bewusstsein und erhaltener Fresslust zu Grunde gehen. Es wäre als interessante Thatsache zu erwähnen, dass durch Spinnegewebe aus den Gängen des pathologischen Instituts und eines Tierstalles fast konstant Tetanus bei Ratten experimentell erzielt wurde.

Fassen wir unsere Kenntnisse von Tetanus aus den letzten und früheren Jahren im allgemeinen zusammen, so können wir resumieren:

1. Das ätiologische Agens des Tetanus ist der Nicolaiersche Bacillus.

2. Bei der Infektion mit demselben ist es nicht notwendig, dass derselbe durch andere Mikroorganismen beeinflusst wird, denn man kann das typische Bild des Tetanus durch virulente Reinkulturen erzielen.

3. Es ist demnach der Tetanus als eine Monoinfektion aufzufassen und nicht als eine Mischinfektion (Vaillard et Rouget).

4. Der rheumatische Tetanus existiert als solcher überhaupt nicht. Die hier einzureihenden Fälle beruhen auf einer kryptogenetischen Infektion, wie neuerdings die Fälle von Carbone und Perrero und Kamen (Infectio pulmonalis et intestinalis) einwandfrei beweisen.

5. Der Tetanus hydrophobicus beruht auf derselben Infektion. Der Symptomenkomplex erscheint deswegen modifiziert, da die Infektion an einer nervenreichen Gegend zustande gekommen ist.

6. Tetanus puerperalis et neonatorum beruhen auch nur auf der Infektion mit demselben Agens.

7. Die bisher als spezifisch betrachtete Antitoxin- und Serumtherapie kann man bis jetzt nicht als solche anerkennen.

---

g) Die durch Cladothricheen (Streptothricheen etc.) hervorgerufenen Erkrankungen.

Von

H. Eppinger, Graz.

Litteratur.

1. Acosta, Nuova propriedad del Cladothrix invulnerabilis; Centralblatt f. Bakteriologie. Bd. XVII. S. 465.
2. Aschoff, Fall von primärer Lungenaktinomykose. Berliner klin. Wochenschrift 1895. Nr. 34, 35, 36.
3. Ch. Audry, Über einige zellige Veränderungen in der Wand des aktinomykotischen Abscesses. Monatsschr. f. prakt. Dermatologie. Bd. XXII. p. 553.
4. V. Babes, Beobachtungen über die metachromatischen Körperchen, Sporenbildung, Verzweigung, Kolben- und Kapselbildung pathogener Bakterien. Zeitschr. f. Hygiene. XX. S. 412.
5. J. Bernheim u. C. Folger, Über verzweigte Diphtheriebacillen. Centralbl. f. Bakteriologie. XX. 1. p. 25. Wiener klin. Wochenschr. 1896. S. 417.
6. L. Berard, De l'actinomycose humaine. Gaz. des hôpit. 1896. Nr. 26—29.
7. Bernharth, Über Aktinomykose und Demonstration eines Falles von Bauchaktinomykose. Prager mediz. Wochenschr 1895. Nr. 36 p. 383.
8. Du Bois Saint-Séverin, Note sur une streptothriée parasite (Streptothrix aurea). Archives de méd. navale. 1895. Nr. 4. p. 252—262[1]).
9. Hj. v. Bonsdorff, Actinomycosis hominis; Beitrag zur Kenntnis der Verbreitung dieser Krankheit in Finnland. Finska Läkaresällskapets Handlinger. Bd. 36.
10. H. Bruns, Ein Beitrag zur Pleomorphie d. Tuberkel-Bacillus. 1895. Dissert. Strassburg i. E. Centralbl. f. Bakteriol. XVII. S. 817.
11. H. Buchholtz, Über menschenpathogene Streptothrix, ein Beitrag zur Ätiologie des akuten Lungenzerfalls. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. XXIV.
12. Bychowski (Kiew), Über Aktinomykose. VI. Kongress der Pirogoff'schen Gesellschaft russischer Ärzte.
13. Cazalis, Streptothrix Försteri symbiosé avec un micrococcus rencontré dans la secretion de la conjunctivite granuleuse. Nouveau Montpellier méd. 1896. Nr. 18 et 25. Avril. Mai.

1) Diese Arbeit wurde wegen Unmöglichkeit der Beschaffung derselben nicht berichtet, aber der Vollständigkeit wegen dem Titel nach angeführt (Eppinger).

14. Coppen-Jones, Über die Morphologie u. systematische Stellung des Tuberkelpilzes und über die Kolbenbildung bei Aktinomykose u. Tuberkelbacillen. Centralbl. f. Bakteriologie. Bd. XVII. S. 1 u. 70.
15. Derselbe, Über die Nomenklatur des sogen. Tuberkelbacillus. Centralbl. f. Bakteriologie. Bd. XX. S. 393. Nr. 10 u. 11.
16. Chretien, De l'actinomycose humaine. Semaine médicale 1895. Nr. 3 u. 15.
17. M. X. Delore, Actinomycose cérébro-spinale, Meningitis supurée. Gazette hebdom. de médic. et chirurg. 1896. Nr. 42. p. 496.
18. C. Donalies, Die Aktinomykose des Menschen. Halle. Dissert. 1894.
19. M. L. Dor, Une nouvelle mycose à grains jaunes; ses rapports sur l'actinomycose; est-ce une varieté de l'actinomycose ou une espèce differente. Gazette hebdom. de médic. et chirurg. 1896. Nr. 47. p. 553.
20. Derselbe, Un cas d'actinomycose. Mercerdi médicale 1895. p. 586.
21. Dubreuily et Frèche, Aktinomykose in Frankreich, Association française pour l'avancement des sciences. Versammlung abgehalten in Bordeaux. August 1895.
22. M. Ducor, Contribution à l'étude de l'actinomycose en France. Gaz. des hôpit. 1896. p. 97, 102, 104, 108.
23. Derselbe, Un cas d'actinomycose. Gazette médicale 1896. p. 188.
24. Düms, Über Aktinomykose in der Armee. Deutsche militärärztliche Zeitschr. 1894. Nr. 4.
25. A. Elschnig, Aktinomykose im Thränenröhrchen. Klinische Monatsh. f. Augenheilkunde. XXXIII.
26. Ch. Ferré et Faguet, Streptothrix et abcès du cerveau. Mercerdi médical. 1895. p. 441.
27. C. Fränkel, Eine morphologische Eigentümlichkeit des Diphtheriebacillus. Hygienische Rundschau. 1895. S. 349.
28. E. Fuchs, Über Pilzrasen auf der Bindehaut. Bericht über die 25. Versammlung der ophthalmolog. Gesellschaft zu Heidelberg. 1896.
29. Garten, Über einen beim Menschen chron. Entzündung erregenden, pleomorphen Mikroben. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie Bd. 41. H. 4. u. 5. S. 257—285.
30. Grill, Über Aktinomykose des Magens u. Darmes beim Menschen; Beitr. zur klinischen Chirurgie. Bd. XIII.
31. Habel, Über Aktinomykose. Virchows Archiv. Bd. 146. S. 1.
32. Heusser, Fall von primärer Lungenaktinomykose. Berliner klin. Wochenschr. 1895. Nr. 47.
33. Hummel, Zur Entstehung der Aktinomykose durch Fremdkörper. 1895. Dissert. Tübingen.
34. Iwetzky, Aktinomykose der Thränenröhrchen. Mediz. Rundschau. 1895. Nr. 23.
35. J. Jurinka, Aktinomykose der Zunge. Beitr. z. klin. Chirurgie. Bd. XIII. Nr. 2.
36. Derselbe, Zur konservativen Behandlung der menschl. Aktinomykose. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin u. Chirurgie. Bd 1. S. 139.
37. Kanthak, Über verzweigte Diphtheriebacillen. Centralbl. f. Bakteriologie. Bd. XX. S. 296.
38. Kedzior, Über eine thermophile Cladothrix. Archiv f. Hygiene. Bd. XXVII. 1896. H. 4. S. 328.
39. C. Koch, Aktinomykosis der Parotis. Ärztl. Lokalverein Nürnberg. Sitzung vom 4. Okt. 1894. Münchener med. Wochenschr. 1895. S. 177.
40. Kruse, Die Mikroorganismen mit besonderer Berücksichtigung der Ätiologie der Infektionskrankheiten. 3. Aufl. von C. Flügge. II. Bd. II. Abschnitt. Sytematik der Streptothricheen. S. 48 und 3. Gruppe der Bacillen, die Cladothricheen S. 190.
41. Lesin, Aktinomykotische Pharyngitis. Centralbl. f. Bakteriologie. XVIII.
42. C. A. Ljunggren, Om Actinomycosis hominis och dess förekomst inom Jödra Skåne. Nord. med. Arkiv. 1895. Nr. 27.
43. Lubinski, Zur Kultivierungsmethode, Biologie u. Morphologie des Tuberkelbacillus. Centralbl. f. Bakteriologie. Bd. XVIII. S. 125.
44. Macaigne et Raingeard, Actinomycose pulmonaire, cutanée et vertébrale. Gazette hebdom. de médic. et chirurg. 1896. p. 442.
45. Marchand, Demonstration von Aktinomykose-Fällen im ärztl. Verein zu Marburg. Berliner klin. Wochenschr. 1896. S. 91 u. S. 334.

46. C. H. Martin, A report of two cases of actinomycosis of the brain. Journal of pathology and bacteriol. III. p. 78.
47. Migula, Die natürlichen Pflanzenfamilien nebst ihren Gattungen und wichtigen Arten etc. begründet von A. Engler und K. Prantl, fortgesetzt von A. Engler. 129. Lieferung Schizophyta: Chlamydobacteriaceae. S. 35.
48. W. Müller, Über Aktinomykose der Brustdrüse. Münchener med. Wochenschr. 1894. Nr. 51.
49. Partsch, Die Eingangspforte des Aktinomyces. Wiener klin. Wochenschr. Bd. VI.
50. A. Poncet, Dubreuily et Frèche, De l'actinomycose. Mercredi médic. 1895.
51. A. Poncet, Huit cases d'actinomycose humaine. Prov. médic. 1895. Nr. 18.
52. Derselbe, Fistule tracheo-oesophagéale actinomicotique. Gazette hebdom. 1896. p. 410. Gazette médicale 1896. p. 183.
53. Derselbe, Mode d'infection de l'actinomycose. Gazette hebdom. 1896 p. 410.
54. Derselbe, De l'actinomycose et des mycoses cervico-faciales (pseudoactinomycosis). ibid. p. 1013.
55. Derselbe, De l'actinomycose humaine à Lyon Gazette hebdom. 1895. Nr. 16. p. 182.
56. M. Raingeard, Des manifestations cutanées de l'actinomycose. Thèse Paris 1896.
57. Reboul, Über Aktinomykose im Departement Gard. Acad. de médecine à Paris; Séance 13 octobre 1896.
58. Regnier, Aktinomykose des Peritoneum. Prager Zeitschr. f. Heilkunde XV. 4. u. 5 ff.
59. Rivière, Les parasites du genre streptothrix dans la pathologie humaine. Mercredi médicale. 1895. p. 486.
60. Derselbe, Étude d'un nouveau streptothrix parasite chez l'homme. Archiv clinical. de Bordeaux IV. 10. p. 469. Octobre.
61. H. Ruge, Sitzungsbericht der Gesellschaft für innere Medizin in Berlin. Deutsche med. Wochenschr. 1896. V. Bd. S. 153.
62. Ruiz-Casabà, Descriptión de un Cladothrix cromógeno. Cronica medico-quirurgica de la Habanna 1894. Nr. 13.
63. W. Rullmann, Chemisch-bakteriologische Untersuchungen von Zwischendeckenfüllungen mit besonderer Berücksichtigung von Cladothrix odorifera. München 1895.
64. M. Sabrazès, Les parasites du genre streptothrix dans la pathologie humaine. Mercerdi medical 1895. p. 458.
65. M. Sabrazès et Rivière, Sur un Streptothrix rencontré dans un cas d'abcès du cerveau et d'infarctus supuré du rein. La presse médicale 1894. 22. Septembre.
66. Schroeder, Zwei Fälle von Aktinomykese der Thränenkanälchen. Ref. Centralbl. f. Bakteriol. XIX. 353.
67. Semmer, Über die Morphologie des Tuberkel- u. Rotzbacillus und den Ursprung der pathogenen Schistomyzeten. Zeitschr. f. Tiermedizin u. vergleichende Pathologie. XXI. 2. u. 3. p. 212.
68. Staub, Aktinomykose der Haut. Münchener mediz. Wochenschr. 1895. S. 1194.
69. M. Th. Weiss, M. Févrièr, M. Gross, M. Rhomer, Actinomycose cervico-faciale, Gazette hebdomaire. 1896. p. 537.
70. M. Wolff, Über Aktinomykose. Sitzungsbericht d. mediz. Gesellschaft in Berlin. Sitzungen vom Februar 1894.
71. E. Zaufal, Aktinomykose des Mittelohrs. Aktinomykotische Abscesse in der Umgebung des Warzenfortsatzes. Prager medizin. Wochenschrift 1894. Nr. 27 u. 29.
72. Ziegler, Demonstration von Aktinomyces-Reinkultur. Münchener mediz. Wochenschrift. 1895. Nr. 16. S. 373.

In dem ersten Berichte über die durch Cladothricheen (Streptothricheen etc.) hervorgerufenen Erkrankungen ist an mehreren Stellen darauf hingewiesen worden, dass eine präzise und vollgültige und eine somit allgemein anzunehmende Definition dessen, was Cladothrix, was Streptothrix und was

Aktinomyces ist, noch nicht gegeben ist, und dass ebensowenig die Zuteilung der genannten Pilzformen zu bestimmten Gattungen, oder die Aufstellung derselben als neue Gattungen, natürlich durch Fachbotaniker, gelungen ist. Daher rührt die Thatsache, dass das, was der eine als Cladothrix bezeichnet, dem anderen als Streptothrix gilt, dass die Bezeichnungen Cladothrix und Streptothrix promiscue gebraucht werden, dass Cladothrix, Streptothrix und Aktinomyces als Arten der Gattung Aktinomyces aufgestellt wurden, ja dass jede der soeben genannten Pilzformen einer anderen Klasse, entweder der der Schistomyceten oder der Hyphomyceten untergeordnet wurde.

Es erschien nach den Erfahrungen, die aus den Mitteilungen über die Studien der Fälle von Aktinomyces, Cladothrix und Streptothrix geschöpft wurden, gerechtfertigt, anzunehmen, dass diese drei Pilzformen einander sehr nahe verwandt sind und vielleicht einer, wenn auch erst neu zu schaffenden Gattung untergeordnet werden dürften, die, wie dies der hervorragende Fachmann Brefeld andeutete, zwischen Schistomyceten und Hyphomyceten eine Stellung finden könnte. Eine Entscheidung in dieser Frage liegt jedenfalls in den Händen der Fachbotaniker.

Nun liegen vorliegenden Gegenstand berücksichtigende Kundgebungen anerkannter Fachmänner aus jüngster Zeit vor, deren Wiedergabe notwendig erscheint, da aus derselben hervorgehen soll, dass auch für jetzt noch immer nicht die gewünschte Übereinstimmung in Sachen der Systematisierung der Cladothrix, Streptothrix und des Aktinomyces geschaffen ist.

W. Migula (47) hat in dem berühmten Sammelwerke „Die natürlichen Pflanzenfamilien etc. etc., begründet von A. Engler und K. Prantl, fortgesetzt von A. Engler" in der 129. Lieferung desselben (1896) die Schizophyta bearbeitet und denselben folgende Familien unterordnet: 1. Coccaceae; 2. Bacteriaceae; 3. Spirillaceae; 4. Chlamydobacteriaceae und 5. Beggiatoaceae. Die Merkmale der uns interessierenden Familie Chlamydobacteriaceae sind: fadenbildende, von einer mehr oder weniger deutlich sichtbaren Scheide umgebene Bakterien; jeder Faden steckt in einer besonderen Scheide; einzelne Zellen stäbchenförmig, sich nur in einer zur Längsachse des Fadens senkrechten Richtung teilend . . . . . [1]); Fortpflanzung durch Conidien, die bei Cladothrix schwärmen . . . .; zu dieser Familie gehört als erste Gattung die Streptothrix: Unverzweigte, unbewegliche, von einer bald sehr zarten, bald ziemlich kräftigen Scheide umschlossene Fäden . . . . . .; in den dünnen Formen ist die Septierung und die Scheide erst nach Behandlung mit Reagentien zu erkennen. Der Inhalt des Fadens zerfällt schliesslich durch Teilung nach einer Richtung in eine Anzahl rundlicher oder ovoider Conidien, welche aus der Scheide gestossen werden. Eigenbe-

[1]) Um Missverständnissen vorzubeugen, bemerkt Ref., dass er der Kürze wegen die auf die hier nicht interessierenden und die auf Familien: Phragmidiothrix, Crenothrix und Thiotrix sich beziehenden Merkmale weggelassen und durch die punktirten Linien ersetzt hat

wegung kommt diesen Conidien nicht zu. Nachdem sie sich festgesetzt haben, keimen sie zu neuen Fäden aus; an der Basis der Fäden ist eine deutliche Schleimschicht bemerkbar. Diese Gattung ist artenreich; doch zählt Migula keine der bekannt gewordenen Streptothrix hierher.

Die zweite Gattung ist die Phragmidiothrix. Diese interessiert uns für diesmal ebensowenig wie die dritte Gattung Crenothrix und die fünfte Gattung Thiothrix. Dafür erscheint die Darstellung der vierten Gattung Cladothrix bemerkenswert: Fäden mit sehr zarten Scheiden, in der Jugend festgewachsen, stäbchenbildend, unbeweglich; Zellen cylinderisch, durch interkalares Wachstum die Scheide durchbrechend und hierdurch anscheinend dichotome Verzweigung bildend; Vermehrung durch schwärmende Conidien, welche etwas unterhalb des einen Poles Geisselbüschel tragen. Vielleicht sind die in den älteren Scheiden zuweilen zurückbleibenden, stärker lichtbrechenden Zellen als eine Art Dauerzellen zu betrachten. Hierher gehörig bezeichnet Migula etwa 20 zum Teil noch sehr wenig bekannte Arten; von den bekannten aber: Cladothrix dichotoma, Cladothrix bovis (Aktinomyces) und Cladothrix Försteri (Streptothrix — Cohn).

W. Kruse (40) räumt den Streptothricheen eine eigene Stellung ein und betrachtet sie als Mikroorganismen, die in ihrer Struktur einerseits mit den Fadenpilzen, andererseits mit den Bakterien Ähnlichkeit haben. Sie bilden aus runden Keimzellen (Sporen) cylindrische Fäden, die sich dichotomisch verästeln und schliesslich zu Fadenmassen (Mycelien) auswachsen. Einzelne Fäden (Fruchthyphen) erheben sich aus dem feuchten Substrat frei in die Luft und zerfallen in Ketten von Keimzellen (Sporen, Conidien). Die Einzelfäden sind sehr fein, homogen, ohne Kontinuitätstrennung. Die Verästelung erfolgt in spitzem oder rechtem Winkel und ist eine echte, durch seitliche Sprossung entstandene. In älteren Kulturen zerfallen die Fäden in kurze bacillen- oder kokkenartige Glieder, und durch Übertragung dieser verschiedenen Zerfallsprodukte auf neue Nährböden können aus ihnen neue Fadengeflechte hervorgehen. Diesen Zerfall der Fäden in älteren Kulturen nennt Kruse Fragmentation zum Unterschiede von der Segmentation, die durch die regelmässige Teilung der Fäden (Luftfäden, Fruchthyphen) in kettenartig aneinander gereihte, gleichmässig runde Elemente (Keimzellen, Konidien oder Sporen) gekennzeichnet ist. Ob aber ein prinzipieller Unterschied zwischen Fragmentation und Segmentation besteht, ist fraglich, denn beide Prozesse verlaufen ähnlich. Der Inhalt des Fadens zieht sich an einzelnen Stellen zusammen, wodurch Lücken zwischen solchen Teilstücken entstehen, und hierbei kommt die Membran (Scheide) der Fäden zum Vorschein. Die Einzelstücke, ob regelmässig (bei der Segmentation) oder unregelmässig (bei der Fragmentation) gebildet, bleibt sich gleich, werden, sei es durch Auflösung der Membran oder durch Ausstossung aus dieser, frei.

Die Ähnlichkeit der Streptothricheen mit den Fadenpilzen (Schimmel-

pilzen) ist nur eine äusserliche; wogegen sie mit den Bakterien nahe verwandt sind. Diese Verwandtschaft kommt in Betracht namentlich bei den Tuberkel- und Diphtheriebacillen, da gewisse Eigentümlichkeiten (Verzweigung, Keulenformen, körniger Zerfall) derselben sehr an die Streptothricheen erinnern.

Kruse rechnet zu den Streptothricheen alle bis jetzt bekannt gewordenen Aktinomyces-, Cladothrix- und Streptothrixformen (siehe gleiches Kapitel in den Ergebnissen Jahrg. I, Abt. I).

Die Cladothrix stellt Kruse als dritte Gruppe der Bakterien auf. Die Charakteristik derselben beruht darin, dass sie Fäden bildet, die sich aus Stäbchen zusammensetzen und sich durch falsche Verzweigung auszeichnen, durch deren Wiederholung vielfach verästelte und verschlungene Fadenmassen entstehen. Zu dieser Gruppe gehören: Cladothrix dichotoma, Cladothrix ochrea, Cladothrix intricata und Sphaerotilus natans, also keine der bis jetzt bekannt gewordenen, beim Menschen beobachteten und pathogenen Cladothrix.

Aus der hiermit vorgebrachten Wiedergabe der Anschauungen so sachkundiger Fachmänner geht hervor, dass eine Übereinstimmung über Charakter und Systematik der Cladothricheen bezw. Streptothricheen nicht besteht. Allerdings scheint man im Allgemeinen der Auffassung Kruses zuzustimmen, und jene Mikroorganismen, die durch verzweigte Fadenbildungen, an denen Fruktifikationsorgane nicht, aber Vermehrung durch Spaltung in senkrechter Richtung auf die Längsachse der Fäden und Auswachsen der abgespaltenen Stücke zu Fäden beobachtet wird, und die durch Zweigbildung dieser, und endlich durch Verbindung solcher zu mycelienartigen Haufen ausgezeichnet sind, als Streptothricheen zu bezeichnen. Unserer Meinung nach wird dem Umstande, ob die Fäden gegliedert sind oder nicht, und ob die Zweige an Stellen der Gliederung abgehen, nicht die so notwendige und vollständig aufschlussgebende Aufmerksamkeit zugewendet. Und doch hängt davon die Klarstellung einer echten oder sogenannten falschen Verzweigung ab. An mit gewöhnlichen Anilinfarbenmethoden hergestellten Präparaten gewinnt man diesbezüglich keine so klare Übersicht, wie z. B. an mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparaten, abgesehen davon, dass direkte Beobachtung der Verzweigung in hängenden Tropfen die besten Aufschlüsse giebt. Durch beiderlei Methoden gelang es uns an der Cladothrix asteriodes und durch die bedeutete Methode der Färbung an verzweigten Aktinomycesfäden in genug reichlichen Fällen die Angliederung der Zweige nachzuweisen, was doch für das seitliche Auswachsen eines Gliedes des Pilzfadens, und nicht für das des Protoplasmas aus der Kontinuität desselben spricht. Referent wird bald in der Lage sein, über einen neuen, für Menschen pathogenen, Lebertuberkel und Leberkavernen hervorrufenden Schistomyceten zu berichten, bei welchem ganz gleiche Verhältnisse betreffs der Art und Weise des Verhaltens der Verzweigungen angetroffen wurden, wie bei der Cladothrix asteroides und den Aktinomycesfäden, und den er auch noch vorderhand als Cladothrix zu bezeichnen sich bemüssiget finden wird. Denn

solange so bedeutende und vertrauenswürdige Fachmänner wie Migula und Kruse über den Charakter der Streptothricheen geradezu entgegengesetzter Ansicht sind, und die bekannt gewordenen, als Streptothricheen bezeichneten Mikroorganismen betreffs des Merkmales der Zweigbildung nicht einwurfslos und mit allgemeiner Übereinstimmung definiert sind, wird es wohl dabei bleiben müssen, die Fälle, in denen es sich um das Vorkommen von sich verzweigenden Schistomyceten, die sich entschieden von den Hyphomyceten unterscheiden lassen, handelt, zu registrieren und zwar mit der Hoffnung, dass doch einmal, wenn genug Material vorhanden sein wird, eine, allgemeiner Zustimmung sich erfreuende Systematisierung der gedachten, jetzt unter der Bezeichnung von Cladothrix und Streptothrix einhergehenden Mikrophyten platzgreifen wird.

Das Kapitel der verzweigten Schistomyceten erfährt überdies durch Beobachtungen an den Tuberkel- und Diphtheriebacillen aus jüngster Zeit eine Erweiterung; und wir stimmen Kruse bei, wenn er bei Besprechung der Systematik der Streptothrix, in Würdigung des Vorkommens von Verzweigungen an Tuberkel- und Diphtheriebacillen, eine genetische Beziehung dieser Bakterien zu den Streptothricheen in Betracht zieht, und die Zusammengehörigkeit derselben zu einander als sehr möglich hinstellt. Insofern als auch jene Autoren, die die Verzweigungen an Tuberkel- und Diphtheriebacillen beobachtet haben, und sie unter bestimmten Bedingungen immer wieder finden konnten, die Zugehörigkeit der gedachten Bacillen zu Cladothrix bezw. zu Streptothrix in Erwägung gezogen haben, stehen wir nicht an, diese Beobachtungen in den Rahmen der Besprechung der Cladothricheen bezw. Streptothricheen einzubeziehen, und sie am Ende des Kapitels anzuführen.

Wenden wir uns nun zu den in jüngster Zeit gemachten Beobachtungen über Cladothrix bezw. Streptothrix, so erweckt die von J. Garten (29) über einen beim Menschen chronische Eiterung erregenden, pleomorphen Mikroben Interesse. Sein Fall betraf einen 22jährigen jungen Mann, der schon zwei Jahre vor dem Tode, und bis zu diesem, in der Lenden- und Wirbelsäulengegend sich immer wiederholende und neubildende Abscessbildungen dargeboten hatte, aus denen sich Eiter mit gelblichen Körnchen entleeren liess. Der Mann ging marantisch zu Grunde, und bei der Sektion fanden sich, von einer in der Trachea befindlichen Öffnung ausgehende Abscessbildungen längs der Brust- und Lendenwirbelsäule bis an das Kreuzbein und Darmbein heran, mit Durchbohrung von Rippen und Arrosion der Wirbelkörper, die teils isoliert waren, teils miteinander kommunizierten. Die Abcesse wie auch die Fistelgänge waren von dicken fibrösen Wandungen umgeben und von schwammigen Granulationen ausgekleidet. In dem Eiter fanden sich Fäden, die aus Schläuchen mit langen und kurzen Stäbchen und kokkengleichen Gebilden in ihnen bestanden. In den Körnchen liess sich ein Geflecht von Fäden mit echten Verzweigungen nachweisen. Von Keulen, Anschwellungen

an den Enden der Fäden u. dergl., wie sie bei Aktinomyces gefunden werden, war nichts zu sehen. Auf mit Eiter verimpften Nährböden, die aus 10 % Gelatine und flüssigem sterilisiertem Blutserum zu gleichen Teilen bestanden, wuchsen am sechsten Tage stecknadelkopfgrosse Kolonien, die aus Fäden bestanden, wie sie im Eiter gefunden wurden. Von diesen aus wurden Reinkulturen angelegt auf verschiedenen Nährböden, um das Wachstum und die biologischen Verhältnisse des gefundenen, verzweigten Schistomyceten zu erforschen. Auf Nährgelatine bilden sich am zweiten Tage feine grauweisse Pünktchen. Diese sind fein gekörnt und glänzend; am dritten Tage erkennt man schon das Fadengeflecht; am vierten Tage fängt Verflüssigung der Gelatine an, wobei die Kolonien einsinken und einen feinen weissen Belag zeigen. In Stichkulturen entwickelt sich am vierten Tage das typische Bild einer Nagelkultur, deren Kopf mit einem feinen, weissen Belag belegt ist; von der Stichlinie gehen nach allen Seiten feine Fadenbüschel aus. Am fünften Tage ist wegen Verflüssigung der Gelatine die Kuppel eingesunken. Die Gelatine verflüssigt dann ganz und bleibt klar. Auf der Kartoffel bei Bruttemperatur bildet sich längs des Impfstriches bald, schon am vierten Tage, ein 1—3 mm breites, weisses, faltiges Band, auf dessen Höhe ein weisslicher Belag zu sehen ist; und dadurch wird die Kultur sehr charakteristisch. Bei Zimmertemperatur bilden sich diese Verhältnisse etwas langsamer aus; die Fältelung ist etwas unregelmässiger und gröber; der weisse Belag ist aber auch da, und es bildet sich am Fusse der Kultur eine graugrüne Verfärbung der Kartoffel. Auf Agar-Agar bei Bruttemperatur sieht man auch eine, nach zwölf Tagen die ganze Oberfläche einnehmende, faltige Kultur mit fadigen Fortsetzungen in das Agar hinein und einem weissen Belag an ihrer Oberfläche. Auf Glycerinagar findet etwas langsamer die Bildung ähnlicher Kulturen aber ohne weisslichen Belag statt. In Bouillon und flüssigem Blutserum bilden sich Flocken, die grösser werdend mit Säumen versehen sind, sich bald senken und einen Niederschlag bilden, über welchem die Bouillon bezw. das Serum klar bleibt. Die an der Oberfläche schwimmenden Flocken bekommen einen weissen Belag. Auf erstarrtem Blutserum bilden sich auch geringelte Kulturen mit weissem Belag, hinter welchen schon am dritten Tage das Blutserum erweicht und weiterhin sich vollständig verflüssigt. Auf den Glycerinagarplatten bilden sich rosettenförmige Kolonien, die namentlich am Saume die Zusammensetzung aus Geflechten verzweigter Fäden darbieten. Die detaillierten Wachstumsvorgänge enträtselte Garten an Kartoffelkulturen, die er von Stunde zu Stunde herausschnitt, in Parafin einbettete und dann in Schnitte zerlegte. Auf diese Weise kam er zu dem Resultate, dass die anfänglich als Kokkengebilde ausgesäten Samen zu Fäden auswachsen und zwar ein Kokkus bis zu drei Fäden. Die Fäden verlängern sich, geben Zweige ab, wonach die Kokken schwinden. Die Fäden wachsen immer mehr, senken sich in die Kartoffel und entsenden Luftfäden, deren Inhalt sich in Kokkenreihen auflöst. Die Kokken

werden ausgestossen und liegen auf und zwischen den Fäden, und bilden endlich jenen Belag. Eine Umwandlung der Fäden in Bacillen und dieser erst in Kokken hat Garten nicht sehen können. In hängendem Tropfen zeigen die ausgesäten Kokkengebilde eine träge Eigenbewegung und entsenden bald einen kurzen Fortsatz, der länger werdend zu einem Faden auswächst. Der Faden wird länger, verzweigt sich, die Zweige verzweigen sich wieder, und nach 45 Stunden ist schon ein Fadennetz ausgebildet. Nach 90 Stunden bilden sich Kokken innerhalb der Luftfäden, die dann bald frei werden und sich zu einem weissen Belag auf dem Tropfen kondensieren. Der von Garten studierte Mikrobe ist sonach vorzugsweise aërob; er ist auffallend widerstandsfähig gegen Temperaturen und Desinfizientien und ist säurebildend. Von 37 Impfversuchen fielen nur drei (bei zwei Kaninchen und einem Meerschweinchen) positiv aus, nämlich insofern, als sich bei den Tieren, die sonst keine Krankheitserscheinungen darboten, von den Impfstückchen aus am Peritoneum Geschwülstchen bildeten, die aus einer atheromartigen Masse mit gefässhaltiger zarter Kapsel bestanden. Durch Kultivierung der ersteren wurden positive Resulte in Form der typischen Kulturen erzielt. Garten nennt den von ihm gefundenen Mikroben Cladothrix liquefaciens Nr. 2, zum Unterschiede von dem von Hesse gefundenen, sonst sehr verschiedenen, der aber auch die Gelatine verflüssigt und als Cladothrix liquefaciens Nr. 1, bezeichnet werden könnte (siehe Bericht 1895).

Da der Sektionsbefund unvollständig wiedergegeben erscheint, ist es schwer, sich über die Einbruchspforte der Infektion eine Vorstellung zu bilden, und wäre es namentlich wichtig gewesen, zu erfahren, wie die Tracheaöffnung beschaffen war, da die Lungen selbst Zerstörungsprozesse nicht darboten. Das Pleuraempyem hing mit den Brustwandabscessen zusammen. Sollte von der Trachea aus die Infektion erfolgt sein? Hing mit der Trachealöffnung nicht auch ein Ösophagusprozess zusammen?

E. Acosta (1) hat die biologischen Verhältnissen der von ihm beobachteten Cladothrix invulnerabilis (siehe Bericht 1894) weiter verfolgt, und teilt mit, dass er eine neue Eigenschaft derselben in der Beziehung wahrnehmen konnte, dass sie auch der Austrocknung und der Zeit wiedersteht, indem eine steinhart gewordene Kartoffelkultur sich nach mehr als neun Jahren noch keimungsfähig erwiesen hat.

Seit der Arbeit von Sauvageau und Radais schenkt man in Frankreich eine besondere Aufmerksamkeit den durch Cladothricheen (Streptothricheen) hervorgerufenen Erkrankungen, wie dies unter anderem die Beobachtungen von M. Sabrazès (64 u. 65) und M. B. Rivière (59, 65 u. 60) beweisen. Ersterer fand in zwei Fällen, und zwar einmal in einem Gehirnabscess und in einem eiterig gewordenen Infarkt der Niere, und das andere Mal bei einer Bronchopneumonie, in deren Gefolge sich miliäre Abscesse gebildet hatten, eine ganz gleiche Streptothrix, die von gewöhnlichem Aktinomyces unterschieden

war und übrigens, wie alsbald mitgeteilt werden soll, von M. B. Rivière des Näheren bestimmt worden ist. Merkenswert ist es, dass auch Sabrazès darauf aufmerksam macht, dass, was übrigens von seiten des Berichterstatters im Berichte von 1894 bemerkt wurde, unter der Bezeichnung Aktinomykose auch Infektionen beschrieben werden, die durch, dem wahren Actinomycespilz sehr nahe verwandte Infektionserreger hervorgerufen wurden, woraus sich auch die gewiss schon oft und Manchem aufgefallene Nichtübereinstimmung der Beschreibungen des Erregers in den durch den sogen. Aktinomyces bovis hervorgerufenen Fällen erklären dürfte. Sabrazès fordert mit Recht, dass vorderhand, so lange noch nicht eine ganz klare und einwurfslose Systematik der Streptothrix geschaffen ist, jeder Fall für sich aufmerksam untersucht und der Erreger, der in diese Sorte von Organismen einzuteilen sei, eingehend beschrieben werde.

Der erste Fall (M. Sabrazès) betraf einen 32jährigen Mann, bei dessen Sektion ein Abscess in dem Centrum semiovale der vorderen Stirngegend unter der ersten und zweiten Stirnwindung, dann ein Abscess in der rechten Lungenspitze, Anthrakose der Lungen und ein eiterig erweichter Infarkt der rechten Niere vorgefunden wurden. Im Eiter des Gehirnabscesses fand Rivière (65) einzelne und zu Gruppen strahlig angeordnete Fäden von 1 μ Breite und von 5—30 μ Länge, die sich nach Gram färbten und nach Färbung mit Gentianaviolett rechtwinkelige Verzweigungen erkennen liessen. Stücke der Fäden und Verzweigungen blieben ungefärbt, und einzelne andere Stücke waren in kokkengleiche Stückchen zerfallen, so dass sie Mikrokokkenketten glichen. In dem Eiter des Niereninfarktes waren die Fäden viel kürzer, bildeten unregelmässig lange Stäbchen, die aber auch zu dichten Filzen angeordnet erschienen. Auch von solchen Stäbchen gingen mehrfach sich verzweigende Äste ab. In dem Lungenabscess konnten dergleichen Fäden oder Stäbchen nicht gefunden werden. Der Eiter der drei Abscesse wurde zunächst auf Gelatine, Kartoffel und Bouillon aërob gezüchtet. Da wuchsen bloss Kokken; bei anaërober Züchtung auf Gelatine aber kamen nach einigen Tagen weissliche Kolonien von wolkigem Aussehen zum Vorschein, die von einer Menge Flocken umgeben waren, nur aus solchen Fäden mit Verzweigungen bestanden und sonst auch von derselben Beschaffenheit waren, wie sie in dem Gehirnabscesseiter gefunden waren. Nur erreichten sie eine mächtigere Länge (18—50 μ). Ob sich dieser Mikroorganismus pathogen verhält, wurde nicht ermittelt, denn das Experiment der Verimpfung des Gehirnabscesseiters an ein Meerschweinchen, das daraufhin nach zwei Tagen an Septikämie zu Grunde ging, ist nicht beweisend, zumal bei aërober Züchtung Kettenkokken aufgegangen waren. Nichtsdestoweniger ist es Thatsache, dass die Abscesse durch den verzweigten Mikroorganismus hervorgerufen worden sein mochten, die die Autoren als eine Streptothrix hinstellen, die namentlich betreffs ihrer Wachstumsverhältnisse sich von den bekannt gewordenen, verzweigten

Schistomyceten unterscheidet. — Über die Einbruchspforte sprechen sich Sabrazès und Rivière nicht bestimmt aus. Wir glauben aber die Lungen als eine solche bezeichnen zu dürfen, und dürfte der Kohlenstaub mehr als wahrscheinlich das Vehikel für die gewiss exogen vorkommenden Keime der Streptothrix im vorliegenden Falle abgegeben haben.

M. B. Rivière hat auch die in dem zweiten Falle von Sabrazès gefundene Streptothrix näher beschrieben. Sie befand sich in dem Sputum und im Abscess des Unterhautzellgewebes in Reinkultur. Sie wächst aërob und lässt sich bei Temperaturen von 16°—40° kultivieren; das Optimum liegt bei 38°. Sie kommt nur auf neutralen oder nur ein wenig alkalischen Nährböden fort; auf Strohinfusen, die sich für die Streptothrix madurae günstig erweisen, kommt sie nicht fort. Nährgelatine wird durch sie verflüssigt, und wird hierbei ein Spaltungsprodukt (Diastase) mit positiver Chemotaxis erzeugt. Wird vorliegende Streptothrix verschiedenen Tieren (Kaninchen, Meerschweinchen, Hunden) verimpft, so geht sie zu Grunde. Sie wirkt aber pathogen, wenn sie mit Milchsäure (einer Substanz mit negativer Chematoxis) vermengt den Tieren einverleibt wird. Im normalen Zustande liefert diese Streptothrix eine gelbfärbende Substanz, die in Äther, nicht in Wasser löslich ist, und sich Säuren und Basen gegenüber indifferent verhält. Sobald aber die Kulturen in reinem Sauerstoff angelegt werden, dann bildet sich diese Substanz nicht, und die Kolonien sind von den ersten Tagen an braun gefärbt. Diese Färbung tritt viel später ein, wenn die Kultivierung bei Zutritt der gewöhnlichen Luft vorgenommen wird. Charrin machte auf diese Darstellungen über die neue Streptothrix seitens M. Sabrazès und M. B. Rivière hin die Bemerkung, dass sich die so hochgestellten Pilzspecies, wie z. B. die Schimmelpilze, Streptothrix und Aktinomyces, in ihrer Wirkungsweise auf den Organismus ganz anders verhalten, als die niederen Schistomyceten (Kokken, Bakterien und Bacillen); diese werden durch ihre Stoffwechselprodukte wirksam, jene durch ihre eigene Anwesenheit.

Ch. Ferré und Faguet (26) haben in einem Gehirnabscess, der während des Lebens epileptiforme Anfälle hervorgerufen hatte, auch eine Streptothrix in förmlicher Reinkultur nachweisen können. Sie entwickelt sich gut auf verschiedenen Nährböden; am vollkommensten gedeiht sie auf Kartoffel. Sowohl im Eiter, wie auch auf letzterem Nährboden bietet sie sich dar unter der Form von verzweigten Fäden mit knopfförmigen Enden. Sie lässt sich mit Gram gut färben. Sie ist für Meerschweinchen nicht pathogen, wohl aber konnte durch Verimpfung unter die Dura des Gehirnes eines Kaninchens die Verschwemmung des gewucherten Pilzes im ganzen Körper nachgewiesen werden, ohne dass aber irgendwo reaktive Veränderungen hervorgerufen wurden.

Nun können wir die interessante Arbeit von H. Buchholtz „über menschenpathogene Streptothrix etc.“ (11) anführen. Sie fusst auf der Beobachtung eines im Berliner Institut für Infektionskrankheiten beobachteten

Falles. Er betrifft einen 38jährigen Arbeiter aus einer Stahlgiesserei, der 5 Wochen vor seinem Eintritt in die Station plötzlich mit heftigen Stichen in der rechten Seite, mit starkem Husten und Auswurf erkrankte. Er bot bei der Aufnahme eine ganz kräftige Konstitution, ein leichtes Ödem der unteren Extremitäten, Dämpfung mit Rasseln und bronchialem Atem in der rechten Thoraxseite, Pectoralfremitus und abgeschwächtes Atmungsgeräusch der unteren Partien derselben, über beiden Lungenspitzen spärliches Rasseln, leichte Verdrängung des Herzens nach links und im Abdomen Ascites. Im Sputum wurden reichliche Streptokokken und keine Tuberkelbacillen gefunden. Die Probepunktion des pleuritischen Exsudates ergab eine trüb seröse Flüssigkeit mit Streptokokken. Kontinuierliches Fieber mit abendlicher Remission; Empyemoperation; Influenzaanfall und unter zunehmender Schwäche Tod. Bei der Obduktion wurde gefunden: Verklebung der ganzen rechten Lunge an die Pleura costalis und Anwachsung der Basis der linken Lunge; leichte fibrinös-seröse Perikarditis; in linken Unterlappen nächst der Verwachsung der linken Lungenbasis eine hühnereigrosse Stelle mit nekrotisierten, peribronchitischen Herden; fibrinös-eitrige Pleuritis dextra mit zweifacher Perforation der rechten Pleura pulmonalis, durch die man in zwei untereinander kommunizierende Lungenabscesse gelangte; der übrige Teil der rechten Lunge bis auf den obersten Teil des Oberlappens sklerosiert und pigmentiert. Die Bronchien enthielten zähes, grünlich gelbes, eitriges Sekret. Die mikroskopische Untersuchung der Herde im linken Unterlappen und des Gewebes um die Abscesse der rechten Lunge bietet das Bild einer lobulären, intraalveolären, zelligen, nekrotisierenden Pneumonie mit atelektatischer Umgebung. In dem so nekrotisierten Gewebe konnte mittelst Gramscher Färbung ein dichtes Geflecht zarter, verzweigter Fäden von der Dicke der Tuberkelbacillen nachgewiesen werden. Die Fäden zeigen eine teils vollständige, teils unterbrochene Färbung; sie zeigen auch da und dort eine mächtigere Anschwellung. Isolierte, kokkengleiche Gebilde oder Stäbchen nirgends wahrnehmbar. Der Exsudatpfropf ist von so einem Fadengeflecht ganz untermengt; doch finden sich auch Fortsetzungen desselben durch die nachbarliche Alveolenwand hindurch in einen benachbarten Alveolus. Die Peripherie dieser lobulären Herde zeigte beginnende, chronisch interstitielle Entzündung; in den peripherwärts darauffolgenden, atelektatischen Partien Streptokokkenmassen. Solche auch auf dem eitrig fibrinösen Exsudate der rechten Pleura, und rückten gegen dieselbe Massen verzweigter Fäden vor, die andererseits auch in das benachbarte Lungengewebe sich einsenkten. In den pneumonisch infiltrierten Lungenpartien dagegen fanden sich nie Streptokokken vor. Der Autor erklärt mit Recht, dass die lobulären Pneumonien mit nachfolgender Nekrose, in ihrer Art eigentümlich, durch die eigentümlichen Krankheitserreger, nämlich die verzweigten Fadenmikroorganismen hervorgerufen worden sind. Die Streptokokkeninfektion ist eine später hinzugetretene, eine Kombination, die

allerdings für den deletären Verlauf des Krankheitsprozesses von hervorragender Bedeutung gewesen ist. Die Kultivierung des Streptothrixpilzes ist nicht gelungen. Für den Nachweis der Streptothricheen in ähnlichen Fällen bezw. zur Erleichterung desselben empfiehlt Buchholtz die Färbung mit einer gesättigten Lösung von Krystallviolett in Alkohol, dem vorher 20% Anilin und 20 % Phenol zugesetzt worden sind, und die als Stammlösung vor dem Gebrauch mit 5—10 Teilen Wasser verdünnt wird. Gefärbt wird 20—30 Minuten und dann ganz nach Weigert verfahren, nämlich ja nicht mit Alkohol, sondern mit Anilinöl allein entfärbt. — Endlich macht Buchholtz auf die grosse Ähnlichkeit, vielleicht Identität seines Falles mit dem vom Referenten mitgeteilten, durch die Cladothrix asteroides hervorgerufenen Fall aufmerksam.

Cazalis (13) beobachtete bei einem Trachom in dem Konjunktivalsekret neben einem Mikrokokkus, den er nicht näher spezialisiert, verzweigte Fäden, die er mit der als Streptothrix Försteri bezeichneten Pilzform identifiziert. E. Fuchs (28) fand in vier Fällen an der Bindehaut, die sich ziemlich normal erwiesen, d. h. nur einen leichten Katarrh dargeboten hatte, kleine gelblichweisse Flecken, die den Meibomschen Drüseninfarkten ähnlich sahen; doch insofern von diesen verschieden waren, als sie der Bindehaut auflagen und etwas emporragten. Sie liessen sich teils ohne Verletzung der Schleimhaut ablösen, oder hinterliessen, wenn man sie abzulösen versuchte, gelbe Pünktchen, die in der Schleimhaut dann festsassen. Wurden sie vollkommen entfernt, so erneuerten sie sich nicht. Die durch M. Gruber angestellte bakteriologische Untersuchung ergab, dass in dieser Auflagerung Vegetationen von Pilzen gesehen werden konnten, die der Gruppe der Streptothrix angehören. Nur in einer Kultur in hängendem Tropfen wurden Fäden nachgewiesen, die denen des Aktinomyces- bezw. Streptothrixpilzes glichen. E. Fuchs hat auch die anatomische Untersuchung einer solchen Auflagerung samt der Bindehaut vorgenommen, und gefunden, dass es sich um eine flaschenförmige Einziehung der Schleimhaut handelt, in der ein Konkrement steckt. Dieses erschien aus krümmligen und schalenartigen Gebilden ohne Struktur zusammengesetzt, die E. Fuchs für Produkt der Pilze hält analog alten Aktinomyceskörnchen.

Ausser diesen, in pathologischen Veränderungen der Menschen vorgefundenen Streptothrixformen sind noch solche bekannt geworden, die zufällig bei aus anderen Gründen vorgenommenen Untersuchungen dem Menschen entstammender Sekrete und anderer toter Materalien entdeckt wurden.

So beschreibt Ruiz-Casabá (62) eine chromogene Cladothrix, die er bei Untersuchung seines eigenen Sputums, das er zu diesem Behufe auf alkalisches Peptonagar verimpfte, erhielt. Sie wächst entlang dem Stich als eine nach dem Boden der Eprouvette zu immer breiter werdende Kultur, die sich alsbald rot färbt. Sie besteht in den ersten Tagen aus verästelten

Fäden von ziemlich gleichem Durchmesser. Am fünften Tage zerfallen diese zu Kokken, die wieder verimpft zu denselben verzweigten Fäden auswachsen. In Glycerinagar sind die Fäden dicker, und erreichen in demselben die Kulturen nach 72 Stunden ihre vollkommene Ausbildung mit ziegelroter Farbe. In Bouillon bilden sich anfänglich an der Oberfläche rote Körnchen, die dann zu Boden sinken. Auf Milch gestaltet sich das Wachstumsverhältniss ebenso, nur sind die Fäden der Kolonie dicker, als auf jedem anderen Nährmedium. Der Zerfall zu Kokken beginnt erst am fünften Tage. Auf der Kartoffel bildet sich nach sehr kurzer Zeit die oberflächliche rote Kultur, die nach und nach die ganze Oberfläche überzieht. Kokosmilch wird nach 24 Stunden trübe, ohne Färbung zu zeigen. Gelatine wird bald verflüssigt, und wenn die Verflüssigung eine vollständige geworden ist, so schwimmt auf der Oberfläche der Flüssigkeit eine homogene weisse Haut. Sie wächst auch anaërob; doch zeigte sie z. B. in überschichtetem Agar keine Färbung. Impfversuche an Meerschweinchen bringen keine pathologischen Veränderungen hervor.

Rullmann (63) fand eine Cladothrix anlässlich der Untersuchung von Zwischendeckenfüllungen zweier Häuser, in denen eine Typhushausepidemie herrschte. In zwei Proben fanden sich nämlich ausser vielen andersartigen Kolonien auch haarbüschelförmige, von denen er Reinkulturen anlegte. Diese entwickelten einen auffallenden Erdgeruch, und wurde durch mikroskopische Untersuchung festgestellt, dass sie eine Cladothrixgattung darstellen. Die Entwickelung des Erdgeruches ergab sich auch aus anderen Reinkulturen auf anderen und verschiedenen Nährböden nach 6—8 Tagen. Durch diesen Umstand und dadurch, dass die gefundene Cladothrixart eine kräftige Nitrifikation herbeizuführen imstande ist, unterscheidet sie sich von der Cladothrix dichotoma, und wird vom Verfasser als Cladothrix odorifera bezeichnet. Übrigens sind beide genannten Cladothricheen noch dadurch verschieden, dass die Cladothrix odorifera auf Agar-Agar und Blutserum kreideweisse Auflagerungen bildet. Des eigentümlichen Erdgeruches wegen, den die Cladothrix odorifera auf den Nährböden, unter anderen auch auf sterilisiertem Harne hervorzurufen vermag, glaubt Rullmann den eigentümlichen Geruch, den die Zwischendeckfüllungen besassen, auf die Anwesenheit dieser Cladothrix odorifera zurückzuführen. Die auf die chemische Darstellung des riechenden Prinzipes abzielenden Untersuchungen ergaben, dass es sich um einen Ammoniak- oder Aminkörper handeln dürfte.

Dann rührt von Kedzior (38) die Beschreibung einer thermophilen Cladothrix her, die sich ihm zufällig darbot, als er Kloakenwasser auf Bouillon verimpfte, um thermophile Bakterien in demselben ausfindig zu machen. Er entdeckte nämlich nach 16stündigem Aufenthalt der Bouillonkultur bei 60 C. in derselben schwimmende weisse Flocken. Diese bestanden aus einem Konglomerat von Fäden von bis ganz bedeutender (300 μ) Länge und $^3/_4$ μ Breite mit ächten Verzweigungen. Die Fäden sind von Membranen umgeben, bald

gerade, bald gekrümmt, ja auch spiralig gedreht. Der Inhalt der Fäden ist bald gleichmässig färbbar, bald zeigt er eine deutliche Gliederung. Auf der Agarplatte kommen tiefe und oberflächlich gelegene Kolonien zum Vorschein. Erstere sind rund, aus 6—8 Fadenbündel bestehend, von letzteren besitzt jede eine kreideweisse Auflagerung, die bereits 1 mm vom Rande aus beginnt und die Kolonie bis zum Zentrum überzieht. Diese wächst sehr rasch, wird nach 4 Tagen 3½ cm gross. Dabei äussert sie eine Vergrösserung nach allen Richtungen, wobei die aufwärts strebenden Fäden sich als Luftfäden darbieten, die der Tiefe des Agars zugekehrten eine halbkugelige Fortsetzung der Kolonie in das Agar hinein bilden. Bei mikroskopischer Untersuchung fanden sich neben den bereits geschilderten Fäden auch sehr kurze Fäden mit ganz kleinen Zweigen, die entweder mit färbbaren Anschwellungen oder unfärbbaren kugeligen Körperchen endigen, die Kedzior als Sporen ansieht. Das Temperaturoptimum dieser Cladothrix liegt bei 55 ° C. Bei einer solchen wächst sie in Bouillon sehr rasch und üppig, und bilden sich dann in wenigen Tagen weisse Kolonien an der Oberfläche, in denen sich auch kurze Fädchen mit Anschwellungen oder runden Körperchen vorfinden. Die Kolonien verbinden sich in den folgenden Tagen zu einer die Oberfläche überziehenden Haut, die noch später rissig und mehr grünlich gefärbt ist. In solchen Häutchen finden sich färbbare, schlecht und gar nicht gefärbte Fäden, dagegen aber sehr viele isolierte runde Körperchen. Die Fäden haben manchesmal eine Eigenbewegung. Auf schräg erstarrtem Agar bilden sich schon nach 16 Stunden schneeweisse Kolonien, die grösser werdend in einander übergehen. Auf der Kartoffel bildet sich eine kreideweisse Auflagerung, in welcher die Körperchen (Sporen noch Kedzior) am reichlichsten ausgebildet erscheinen. Anaërob scheint die thermophile Cladothrix noch üppiger zu wachsen, als bei Sauerstoffzutritt. Bei 35 ° C. wird schon ein verzögertes Wachstum beobachtet, so dass z. B. auf Agar sich erst nach einer Woche ½ cm grosse krustenartige, späterhin grünlich verfärbte Kolonien mit nabelförmiger Einziehung bilden. In solchen werden Degenerationserscheinungen an den Fäden beobachtet. Bei 30 ° C. und bei Zimmertemperatur hört das Wachstum auf. Auf allen Nährböden entwickelt diese Cladothrix einen stark aromatischen, an Tischlerleim erinnernden Geruch.

Den Entwickelungsgang dieser thermophilen Cladothrix schildert Kedzior in der Weise: der Pilz kommt in der Natur als rundes Körperchen vor, das unter günstigen äusseren Bedingungen (mindestens 35 ° C. Wärme) zu einem Faden mit Verzweigungen auswächst. Aus dem Mycelgeflecht strahlen bei noch höherer Temperatur (40—55 ° C.) Luftfäden aus, deren Zweige an den Enden die Anschwellungen und die fortpflanzungsfähigen, rundlichen Körperchen bilden. Wenn diese ausgebildet sind, zerfallen die Fäden, und die Körperchen werden frei. Zufolge aller möglichen einschlägigen Reaktionen,

biologischen und physikalischen Verhältnissen sollen diese Körperchen als Sporen gedeutet werden.

Kedzior hat auch unter dem Mikroskope im hängenden Tropfen das Auswachsen der von ihm gedeuteten Sporen zu Fäden der thermophilen Cladothrix beobachten können.

Wir haben uns berechtigt gefühlt, diese Mitteilungen Kedziors über die thermophile Chladothrix recht vollständig wiederzugeben, weil die zu denselben führenden Untersuchungen so gründlich vorgenommen wurden, und die darin enthaltenen Deutungen beachtenswert sind. In letzterer Beziehung sei dessen gedacht, dass Kedzior an der Cladothrix echte Verzweigungen entdeckt hat, da doch sonst den Cladothricheen als Merkmal derselben eine Scheinverzweigung ihrer Fäden zugesprochen wird. Wir weisen auf diesen Umstand hin, um das, was eingangs dieses Kapitels über die noch nicht entschiedene Unterscheidung zwischen Cladothrix und Streptothrix gesagt wurde, zu erhärten, und nochmals zu wiederholen, dass vorderhand Streptothrix und Cladothrix als Bezeichnungen für verzweigte Schistomyceten, und zwar nach der jeweiligen individuellen Ansicht über die Art der gefundenen Verzweigung der Fäden, zu gebrauchen sein werden. Für die differentielle Diagnose einer Schein- und einer ächten Verzweigung müssen unzweifelhaftere Erscheinungen festgestellt werden, als sie bis jetzt gewöhnlich angegeben worden sind. Es möchte vielleicht auf die bei Cladothrix bezw. Streptothrix zu beobachtende eventuelle Segmentierung der Fäden mehr Rücksicht genommen werden, die, wie dies schon bereits bemerkt wurde, an mit den gewöhnlichen Anilinfarben gefärbten Fäden nicht sichtbar gemacht werden kann. Kedzior erwähnt auch, dass die Fäden seiner thermophilen Cladothrix Segmentierungen darbieten, sagt aber nicht, ob von den Stellen derselben die Zweige abgingen.

Kedzior legt ein grosses Gewicht auf die Deutung der rundlichen Körperchen an den Enden der kurzen Fäden als Sporen, und zwar deswegen, weil andere Autoren, welche Streptothrix- bezw. Cladothrixformen beschrieben haben, die kokkengleichen Wuchsformen bald als Kokken bezw. Teilstücke der Fadensubstanz, bald auch als Sporen beschrieben haben. Namentlich die französischen Autoren, unter ihnen besonders O. Sauvageau und M. Radais, unter den deutschen Autoren Almquist, Büsgen und Rullmann sehen in den kokkengleichen Gebilden jüngste Entwickelungsformen aber nicht echte Sporen. Kedzior hat allerdings vermöge der von ihm geübten Reaktionen den Beweis erbracht, dass diese Körperchen Sporen sind. Sowohl bei der Cladothrix asteroides, als auch bei der in jüngster Zeit gefundenen, neuen pathogenen Cladothrix konnte Referent auf das entschiedenste die kokkenähnlichen Gebilde als Conidiengebilde erweisen, und ist anderen Autoren ähnliches gelungen. So wird es sich bei Herstellung der Differen-

zierung der Cladothrix und Streptothrix wohl auch darum handeln, zwischen Sporen- bezw. Conidiengebilden ein Unterscheidungsmerkmal treffen zu können.

Es ist schon in dem Berichte vom Jahre 1894 begründet worden, warum die Aktinomykose unter die durch Cladothricheen bezw. Streptothricheen hervorgerufenen Erkrankungen zu subsumieren sei. Es ist seit dieser Zeit kein Grund ausfindig gemacht worden, dass man von diesem Zuteilungsmodus abgehen sollte; im Gegenteil, es ist der die Aktinomykose hervorrufende Pilz von mancher und sehr gewichtiger Seite direkt als Streptothrix angesprochen worden.

Nun ist in der Zeit seit 1894 in der That fast nichts Neues über Aktinomykose oder über den Aktinomycespilz ausgemittelt worden, so dass wir uns faktisch darauf beschränken können, das allerdings Viele, was in Sachen der Aktinomykose veröffentlicht wurde, in Kürze zu reproduzieren. Nur können wir schon jetzt die Bemerkung nicht unterdrücken, dass in der bei weitem grösseren Zahl der diesbezüglichen Mitteilungen den morphologisch-biologischen Verhältnissen des gefundenen Aktinomycespilzes nicht die genügende Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Und doch würden diesbezügliche Untersuchungen wertvoll erscheinen, da, schon unserer eigenen Erfahrung nach, die Überzeugung sich aufdrängt, dass der Aktinomycespilz manche Species aufzuweisen vermag.

Gehen wir nun über zu den Mitteilungen über Aktinomykose aus neuester Zeit, so begegnen wir zunächst solchen, die uns darüber belehren, dass die Aktinomykose durchaus nicht eine Erkrankung sei, deren Vorkommen auf bestimmte Länderbezirke beschränkt ist. So belehren uns die Arbeiten Poncets (50—55) darüber, dass auch in Frankreich die Aktinomycose recht häufig zur Beobachtung kommt. Er selbst konnte in Lyon und Umgebung in den Jahren 1895—96 eine recht ansehnliche Summe von Fällen (13) beobachten und machte die Bemerkung, dass es nur darauf ankommt, die Krankheit zu kennen und aufmerksam zu untersuchen, um zu konstatieren, dass die Aktinomykose in Frankreich ebenso häufig vorkomme, wie anderswo. Es konnten auch alsbald Meunier das Vorkommen der Aktinomykose in Tours, Dubreuily und Frèche (21) in Bordeaux und Reboul (57) im Departement Gard beobachten. Eine ausführliche Zusammenstellung der Fälle aus Frankreich giebt Berard (6). Wie häufig dieselbe in Russland zur Beobachtung kommt, ergiebt sich aus dem Berichte, den Bychowski (12) dem VI. Kongress der Pirogoffschen Gesellschaft für russische Ärzte in der chirurgischen Sektion vorgebracht hatte, demzufolge sich die Anzahl auf 105 Fälle rein russischer Provenienz beläuft. Ljunggren (42) teilt mit, dass die Aktinomykose in den skandinavischen Ländern häufig vorkomme, und zwar nicht bloss bei Tieren, sondern auch bei Menschen, doch nicht durch Übertragung von ersteren auf letztere, sondern, so wie sonst überall, infolge der üblen Gewohnheit der Bevölkerung, Getreidegranen zu kauen. v. Bonsdorff (9) berichtet über

das Vorkommen der Aktinomykose des Menschen in Finnland, wo bis zum Jahre 1892 diese Krankheit nicht bekannt war. Seit dieser Zeit sind schon 18 Fälle mitgeteilt worden.

Die kasuistischen Mitteilungen über Aktinomykose sind sehr zahlreich. Den so gewöhnlichen Fällen von Kieferaktinomykose schenkten in jüngster Zeit französiche Autoren eine besondere Aufmerksamkeit, da ihnen bislang die Krankheit aus eigener Anschauung nur wenig bekannt war. M. X. Delore (17) und Dor (20) beschreiben solche Fälle mit der selteneren Komplikation einer aktinomykotischen Meningitis cerebrospinalis. Ducor (23) und Weiss, Ferrier, Gross, Rohmer (69) demonstrirten gewöhnliche Fälle. Unter den von Poncet (55) veröffentlichten Fällen ist der zweite Fall von Kieferaktinomykose beachtenswert durch merkwürdigen Verlauf: bei einer 66 jährigen Frauensperson begann der Prozess mit Ausfallen der Zähne im Oberkiefer; darauf Zerstörung des Knochens, von dem sich ein Stück nach dem anderen abbröckelte, bis der ganze Oberkieferknochen zerstört war, so dass sich an seiner Stelle eine grosse Höhlung ausgebildet hatte; und das alles ohne eine Spur von Eiterung. Die Umgebung war nur leicht gerötet, ohne Blutung, ohne Granulation, ohne Exsudation, kurz, eine einfache Nekrose. In den ausgebröckelten Knochenstückchen wurden Aktinomyceskörner nachgewiesen. Jodtherapie führte zur Besserung des Zustandes. Doch starb die Person bald darauf in ihrer Heimat an Meningitis.

Die von Donalies (18) beobachteten Fälle betrafen solche, die bis auf einen geheilt wurden, und unter denen sich die Fälle 2, 3, 4, 8 als Kieferaktinomykose dargeboten haben.

Primäre Lungenaktinomykose beschreiben: Aschoff (2), Heusser (32) — während des Lebens beobachtet —, Habel (31) — 5 Fälle, von denen der zweite insofern Interesse darbietet, als in demselben Übergriff auf die Pleura, das Perikard und Durchbruch in die obere Hohlvene gesehen wurde —, Martin (46) — mit Metastasen im Gehirn, Macaigne und Reingeard (44) — bei einem Kinde von 6 Jahren mit Übergriff auf die Pleura, die Rückenhaut und die Wirbelsäule mit Meningitis spinalis actinomycotica, Poncet (51) — sein erster Fall.

Zu den wenigen, bekannten Fällen von primärer, perilaryngealer Aktinomykose (Mündler — Beiträge für Chirurgie Bd. VIII; Doyer — congrèss de Chirurgie 1891; Linden — Dissertation Bonn 1892) fügt Poncet (55) einen seiner Meinung nach gleichartigen Fall hinzu: ein 57 jähriger Mann erkrankte mit Geschwulstbildung der rechten Schilddrüsengegend, die wachsend zur Stenose des Larynx und Ösophagus führte. An diesen Organen wurde nur Ödem nachgewiesen. Nach Incision der Geschwulst entleerte sich Eiter, der allerdings nicht untersucht wurde. Die Infiltration setzte sich bald auf die eine und dann auch auf die andere Halsseite fort, und von da bis auf die seitliche Halsgegend, brach bald da, bald dort mittelst Öffnungen nach

aussen durch, und konnte man endlich in dem Eiter Aktinomyceskörner nachweisen. Die Dysphagie nahm zu, der Patient wurde marantisch und starb. Bei der Sektion fand sich: rechtsseitige Pleuritis, Lungentuberkulose, links Bronchopneumonie, Perikarditis, Nephritis chron., sämtliche Veränderungen ohne Aktinomykose; dann chronische Entzündung mit eitriger Infiltration der Unterhautweichgewebe des Halses und der Schilddrüsenlappen mit fistulösem Durchbruch in den Ösophagus. Mundhöhle, Kiefer und die Schleimhäute des Larynx und Ösophagus, bis auf leichtes Ödem, waren frei. Doch konnte (allerdings wurden, wegen Begräbnisses, die Halsweichteile nicht untersucht) nirgends Aktinomykose, ebenso wenig wie in den Lungen der Kochsche Bacillus nachgewiesen werden. Über die Einbruchspforte des Aktinomyceskeimes in diesem Falle und über die Art und Weise der Entstehung des primären Aktinomykoseherdes im perilaryngealen Gewebe spricht sich Poncet nicht aus. Wenn eine nähere Beschreibung des Fistel-Ganges nach dem Ösophagus vorläge, würde man vielleicht zu einer Vorstellung gelangen. Vielleicht war der Fall so geartet, dass man daran denken könnte, dass der mit den Aktinomyceskeimen behaftete Fremdkörper im Ösophagus stecken geblieben, diesen unscheinbar durchbrochen und seine Wirkung extra-ösophageal bezw. perilaryngeal geäussert haben mochte. Ein solches Verhältnis ist ja durch den bekannten Fall Soltmanns begreiflich.

Ein nicht minder merkwürdiger Fall ist auch der, den Poncet (52) als Actinomycose tracheo-bronchique mitteilt. Eine junge Frau von 28 Jahren litt an typischen Hustenanfällen, die nach Entleerung reichlichen, eitrigen Sputums aufhörten. Poncet konstatierte eine tracheo-ösophageale Fistel, und da er im Eiter Aktinomyceskörnchen nachweisen konnte, so bildete er sich die Meinung, dass die Fistel durch die Aktinomykose bedingt sei. Die Person hatte die Gewohnheit, Maisähren zu kauen. Doch konnte Poncet bei ihr später eine Granne in der rechten Lungenspitze nachweisen (wie?) und stellte später, in einer anderen Arbeit, die Ansicht auf, dass sich zunächst die Aktinomykose in der rechten Lunge gebildet und von hier aus nach der Trachea und dem Ösophagus durchbrochen sei. Der Fall ist ohne Sektion, daher eigentlich nicht entschieden.

Einen Fall von Zungenaktinomykose beschreibt Jurinka (35); einen Fall von Parotisaktinomykose bei einem 8jährigen Mädchen Karl Koch (39); H. Ruge (61) berichtet über Befunde von eigentümlichen, drusenartigen Gebilden, die er bei 16% der untersuchten Fälle in den Krypten der Tonsillen gefunden hat. Sie ähneln den Aktinomyceskörnern auffallend, rufen aber Veränderungen in der nächsten Nachbarschaft nicht hervor. Doch meint H. Ruge, dass sie eine solche Pharyngitis erzeugen könnten, wie sie Chiari und Jakobson beschrieben haben. Übrigens beschreibt Sabrazès auch solche Gebilde in den Tonsillen. Lesin (41) hat dagegen einen aktinomykotischen Prozess des Pharynx und der Tonsillen beobachtet mit Ausgang

in die charakteristische Entzündung, in deren Gefolge sich eine aktinomykotische, basilare Meningitis ausgebildet hatte.

Vom Ösophagus ausgehende Aktinomykose ist von Marchand (45) in zwei Fällen nachgewiesen worden. In dem ersten Falle fand sich eine kleine Perforationsöffnung des Ösophagus, unweit oberhalb der Kardia. In der Umgebung befanden sich ausgedehnte, buchtige Abscesse mit Aktinomyceseiter. Diese erstreckten sich bis in die Umgebung der Vena cava inferior, und war diese an einer Stelle durchbrochen und an der Innenfläche mit missfarbigen Thromben belegt. Dann fanden sich eitrige Thromben in den V. V. hepaticis mit aktinomykotischen Leberabscessen. Oberhalb des Zwerchfelles hatte sich die eitrige Infiltration rechterseits zwischen Lunge und Zwerchfell ausgebreitet und hatte auf die Lunge übergegriffen. In beiden Lungen metastatisch-embolisch-aktinomykotische Abscesse. Ferner hat sich der Prozess nach der Wirbelsäule einen Weg gebahnt und von hier sich in den Spinalkanal bis auf die Aussenfläche der Dura fortgepflanzt. Rückenabcsesse und eine sehr ausgebreitete jauchige Eiterhöhle mit massenhaften Körnern im linken Oberschenkel. Im zweiten Falle (14jähr. Knabe): Die rechte Lunge fixiert; zwischen Lunge, Brustwand und Zwerchfell rechts wie links abgekapselte Empyeme, die an der Vorderfläche mit einander und mit einem Abscess, der von der Lendenwirbelsäule bis herab, hinter beiden Nieren zum Promontorium, und bis zur Spina posterior der beiden Darmbeine sich erstreckte, kommunizierten. Die Lendenwirbel arrodiert und in ihnen darin auch Abscesse. Auch die hintere Fläche des Pericardium war durch die ersteren Abscesse vorgewölbt. Im mittleren Teil des Ösophagus fand sich eine kleine rundliche Öffnung, welche mit der umgebenden Abscesshöhle in Kommunikation stand. Ausserdem waren zwei metastatische Herde da, einer in der Vorderwand des Conus arteriosus dexter, der andere in der Oberfläche der rechten Grosshirnhemisphäre an der Grenze des Hinterhauptlappens. In sämtlichen Abscessen und Metastasen Aktinomyceskörner.

In Bezug auf die Darmaktinomykose liegen wertvolle Mitteilungen von Grill (30) vor, insofern als er den pathologisch-anatomischen Veränderungen bei derselben eine ausführliche Beschreibung widmet. Er macht auf die der Geschwürsbildung alsbald folgende, chronische Entzündung mit Schwielen- und Schwartenbildung aufmerksam, wobei letztere zur Verwachsung der einzelnen Darmschlingen untereinander und mit der vorderen Bauchwand führt. Hierzu gesellt sich Abscessbildung, die wahrscheinlich durch Mischinfektion hervorgerufen wird, und die in Verbindung mit der Schwartenbildung die Aktinomykose charakterisieren soll. Unter den Fällen, die er mitteilt, erweckt aber besonders jener grosses Interesse, der ein Beispiel von primärer Magenaktinomykose darstellt. Er betraf einen 26jährigen Mann, dem ein pleuro-kostal-subcutaner, aktinomykotischer Abscess der linken vorderen Brustseite operiert worden ist (Resektion der Rippen). Recidiv ge-

worden mit neuen aktinomykotischen Abscessen, Lungen- und Darmerscheinungen geht er bald zu Grunde. Die Obduktion zeigte mächtige, subcutane muskuläre und kostale, aktinomykotische Abscesse der ganzen linken Brustwand, einen chronischen Abscess des Zwerchfelles unter dem Herzbeutel in der Gegend des unteren inneren Randes der linken Lunge, adhäsive Pericarditis, alte rechtsseitige, aktinomykotische Pleuritis längs des hinteren stumpfen Randes der Lunge mit Arrosion des Lungengewebes, Ausfüllung der Bronchien mit aktinomykotischem Eiter, aktinomykotischen Abscess der Basis der linken Lunge. Der Magen zeigt eine ziemlich starke Aussackung des Fundus; die vordere Wand desselben ist auf das innigste mit der Bauchwand verwachsen; die Muskularis mehrfach von eitrigen Zügen durchsetzt. Die Schleimhaut ist in dieser Partie verdickt, in hohe Falten gelegt und mit zähem Schleim belegt. Ösophagus und Darm ohne Veränderung. Milz und Leber mit Zwerchfell und Pleura in der Gegend der adhärierenden, vorderen Magenwand unter einander und nächst der letzteren fixiert und schwartig verdickt. Grill spricht sich für den Modus der Infektion vom Magen aus, da hier die ältesten Veränderungen, die mächtigste Schwartenbildung vorfindlich und gegen sie die Nachbarorgane fixiert waren. Wenn auch die Schleimhaut des Magens selbst keine Vernarbungen und dergl. Veränderungen darbot, und dies nicht gegen den gedachten Infektionsmodus spricht, so muss in Betracht gezogen werden, dass z. B. bei zweifelloser primärer Darmaktinomykose selten so etwas an der Scheimhaut des Darmes, wie mehrere citierte Fälle beweisen, beobachtet wird. „Man müsse eben hier annehmen, dass die Infektionserreger, etwa eine winzige, mit dem Pilze behaftete Granne, ohne die Schleimhaut nachdrücklich zu irritieren, in die Submukosa und von da weiter gelangte, bis sie irgendwo dem Zufall anheimfiel, oder dass sie nach Absetzung der Pilzkeime in der Schleimhaut per rectum abging."

Fälle gewöhnlicher Darmaktinomykose sind sonst von A. Bernharth 7), Donalies (18) — sein letzter Fall —, dann von Habel (4. Fall) beschrieben worden. Letzterer durch Metastasenbildung im Ovarium bemerkenswert. Die Fälle, die unter der Bezeichnung Peritoneum-Aktinomykose bekannt geworden sind — Regnier (58) und Donalies (18) — sein 9. und 10. Fall — werden wohl höchst wahrscheinlich ihre Herkunft von einer unscheinbaren (Donalies) oder schwierig nachweisbaren (Regnier) Darm-Aktinomykose abzuleiten haben.

Die einfache primäre Hautaktinomykose ist wohl bekannt, wenn auch die Art und Weise des Einbruches der Aktinomyceskeime etwas dunkel ist. Rainegard (56) machte diese Art der Aktinomykose zum Gegenstand eines eingehenderen Studiums, demzufolge er drei Formen derselben unterscheidet. Die erste ist die nicht ulcerierte Form und zwar einmal der Haut selbst, die wieder unter der Form von Bläschen oder eines Erythemes, und dieses

wieder unter der Form eines wirklichen Erythemes oder einer Makelbildung (maculeuse) auftreten kann. Dann führt er die nicht ulcerierende Form der tieferen Hautschichten an, die er die formes soucutanées lipomateuses et indurés und la forme cellulo-cutanée nennt. Die zweite Hauptform ist die ulcerierende, die wieder oberflächlich oder tief, primär oder sekundär sein kann. Die dritte Hauptform ist die gemischte. Sie ist ausserordentlich mannigfach. Die hauptsächlichsten Formen dieser Art sind die anthrakoide und die gummöse Bildungsweise. Die nicht ulcerierenden Formen sind gewöhnlich primär und heilen sehr leicht unter Anwendung der Jodtherapie. Die ulcerierenden Formen lassen sich wegen der deutlich sichtbaren Aktinomyceskeime sehr leicht erkennen; doch sind sie fast niemals reine Aktinomycosen, sondern meist Mischinfektionen, da sich nur zu bald anders geartete (pyogene) Infektionserreger beigesellen. Diese Formen trotzen der Jodtherapie hartnäckig. Die gemischten Formen tragen den Charakter beider anderen Formen und kommen am häufigsten vor. Das Fortschreiten der Hautaktinomykose erfolgt durch Übergriff auf die nächstbenachbarten Weichgebilde oder durch von dieser Stelle aus abgelöste Emboli, die in die Blut- und Lymphgefässbahn eindringen und Metastasen setzen. Zu den Fällen von primärer Hautaktinomykose gehört auch der in jüngerer Zeit von Staub (68) beobachtete Fall.

Endlich wollen wir noch der beiden Fälle von Müller (48) gedenken, bei denen es sich um primäre Aktinomykose der Brustdrüse handelte, ähnlich den Fällen gleicher Erkrankung der Euter bei Kühen. In beiden Fällen handelte es sich um Bildung aktinomykotischer Abscesse in der Brustdrüse im Verlaufe einer Mastitis mit fistulöser Eröffnung derselben, und erklärt Müller die Entstehung derselben so, dass durch das Auflegen von Kataplasmen aus Flachssamen die diesen anhaftenden Keime durch die Fistelöffnungen in die Brustdrüse Eingang gefunden haben. Die vollständige Heilung der Fälle nach Amputation der Mamma beweist, dass es sich wirklich um ein auf die Brustdrüse beschränktes Leiden und nicht um eine Fortsetzung von innen her auf jene gehandelt hat.

Eine Seltenheit ist die Aktinomykose des Mittelohres. Zaufal (71) hat eine solche beobachtet bei einem 54jähr. Taglöhner. Er bot unter gleichzeitiger Herabsetzung der Gehörsempfindung eine Anschwellung in der Gegend des linken Warzenfortsatzes, zu welcher sich eine tiefer darunter gelegene gesellte, die spontan nach aussen durchbrach. Im entleesten Eiter fanden sich grünliche Aktinomyceskörner. Zaufal trepanierte den Processus mastoideus, und wurde in den eröffneten, pneumatischen Zellen ein gleicher Eiter vorgefunden. Wegen Recidives wurde nochmals operiert und die Paukenhöhle eröffnet, die auch mit von Aktinomyceskörnchen durchspickten Granulationen ausgefüllt war. Zaufal erklärt aus dem Befunde und der Krankengeschichte die Paukenhöhle als den primären Sitz der Aktinomykose, und den Weg der Infektion von der Mundhöhle aus durch die Tuba Eustachii, wenngleich er auch die Möglichkeit, dass die

Infektion durch den äusseren Gehörgang erfolgt ist, nicht von der Hand weisen kann, wofür allerdings der Fall von v. Bonsdorff (siehe weiter unten) sprechen könnte.

In Konkretionen aus Thränenröhrchen fanden Elschnig (25) und Iwetzky (34) Aktinomycesdrusen. v. Schroeder (66) beobachtete zwei Fälle, bei einem 18 jährigen Mädchen und einer 32 jährigen Frau. Bei ersterer fand sich am rechten unteren Augenlid im Thränenröhrchen eine erbsengrosse Geschwulst, um welche herum die Schleimhaut einfach etwas gewuchert war. In den Granulationen und in der Geschwulst Aktinomycesdrusen- und -Fäden. Bei der Frau fand sich im inneren Winkel des rechten Auges eine Eiterung um eine erbsengrosse Geschwulst des Thränenröhrchens herum, in der grünliche Körner, Aktinomycesdrusen, sich vorfanden.

Seitdem durch Bostroem das Eindringen der Aktinomyceskeime durch in den Körper eingeführte Getreideährenpartikelchen bewiesen worden ist, wird auf diese Art der Infektion in jedem Falle Rücksicht genommen, wobei allerdings nur in wenigen Fällen der Nachweis des Keimträgers in den aktinomykotischen Herden erbracht erscheint. Hierbei hat es sich nun ergeben, dass die Aktinomyceskeime nicht auf ganz bestimmte Vegetabilien angewiesen sind. Hummel (33) unterzog sich der Mühe, die wenigen Fälle zu sammeln, und konnte konstatieren, dass in zwölf solchen Fällen viermal Gerstenbestandteile, einmal Weizenfragmente und sechsmal nicht näher bezeichnete Pflanzenteile als Träger der Aktinomyceskeime nachgewiesen wurden. Er selbst fand in seinem Falle eine Haferspelze. Der Fall Müller (48) lässt an Flachsmehl denken. Eine bezüglich der Lokalisation der Infektion durch eine Gerstenähre merkwürdige Mitteilung rührt von Hj. v. Bonsdorff (9) her. Ein Bauer hatte sich nämlich während der Arbeit auf dem Felde eine Gerstenähre in den äusseren Gehörgang gesteckt. Nach einiger Zeit entstand Schwellung der Wange in der Gegend vor dem Ohre. Einige Monate darauf Operation, und da fand man im äusseren Gehörgang im Aktinomyceseiter drinnen eine Gerstenachel. Es bestand in der unteren Wand des Gehörganges eine Fistelöffnung, die zu einem Fistelgang gegen die Wange führte. Poncet (53) acceptiert auch für die Fälle in Frankreich einen gleichen Modus der Infektion, indem er Gelegenheit hatte, in jedem der von ihm beobachteten Fälle durch Anamnese, freilich nicht durch direkten Nachweis, die Einfuhr von Getreidebestandteilen in den Körper voraussetzen zu können. Die Schwierigkeit des Nachweises der ursprünglich eingedrungenen Infektionsträger wächst mit der Ausbreitung und Dauer des Prozesses, da, wie schon Bostroem gezeigt hat, eine Arrosion, weitergehende Zerkleinerung, ja auch Resorption des pflanzlichen, ohnedies gewöhnlich sehr kleinen Körpers stattfinden kann. Der Meinung Bostroems, dass bei primärer Mundhöhlenaktinomykose die Verimpfung der Aktinomyceskeime mittelst Fremdkörper (zumeist Pflanzenbestandteilen) in die Weichteile der Mundhöhle erfolge, tritt Partsch (49) auf Grund der Beobachtung eines

Falles von Kieferaktinomykose entgegen. Dieser Fall betraf einen Gärtner, der seit längerer Zeit an Karies der unteren Molaren und seit 14 Tagen an einem wenig schmerzhaften, die Haut stark verdünnenden Abscess der rechten Unterkieferseite litt. Dieser wurde gespalten und die Zähne extrahiert. Im Eiter fanden sich Aktinomycesdrusen und ebensolche auch in der Pulpa des ersten Bicuspis. Er nimmt sonach den kariösen Zahn bezw. die blossgelegte Pulpa als Invasionsstelle des Aktinomyces an. Und wenn es von da aus zur Periostitis und nicht zur Endostitis actinomycotica bezw. zur Entzündung des Knochens in seinem Inneren gekommen ist, wie dies Illich bei primärer Pulpainfektion voraussetzen möchte, so ist dies durchaus nicht merkwürdig, indem z. B. Infektion durch Eitererreger, im Gefolge von gewöhnlicher Zahnkaries, auch zu periostealen und nicht zu endostealen Eiterungen führen kann.

In den sämtlichen Mitteilungen über Aktinomykose wird eben nur von dem Vorkommen der die Diagnose festigenden Aktinomyceskörner gesprochen, ohne diese einer näheren Untersuchung zu unterziehen, da es als selbstverständlich angenommen wird, dass es sich immer um die eine und dieselbe Art von Aktinomyces handle. Und doch beweisen schon die grundlegenden Arbeiten über die biologischen Verhältnisse des Aktinomycespilzes von Bostroem einerseits und von Wolff und Israel andererseits, dass es verschiedene Arten des Aktinomycespilzes giebt. Unserer Erfahrung nach giebt es gewiss, wie wir das schon an anderen Stellen betont haben, noch mehrere Arten. Wir finden Erhärtung dieses Ausspruches unter anderem auch in der Beobachtung eines Falles und der auf derselben basierten Studien M. L. Dors (19). In einem Fall von Unterkieferaktinomykose entleerten sich aus dem Abscess durch ihre abnorme Grösse ausgezeichnete, sogenannte Aktinomyceskörner. Dieselben waren homogen und einfach, d. h. trotz ihrer Grösse nur eine Kolonie darstellend. Jedes Korn bestand aus einem Filz von Fäden, die die Länge von Streptothrixfäden hatten, aber etwas dünner als diese waren. Zwischen ihnen fand sich eine grosse Anzahl von ovoiden Körperchen. Es fanden sich keine Keulen vor; aber auch die Fäden waren nicht verzweigt. Durch Züchtungen konnte sich Dor zunächst davon überzeugen, dass die kugeligen Körperchen keine pathogenen Kokken für sich, also eine Komplikation, sondern wirklich jüngste Entwickelungsstadien der Fadenformen darstellen. Das Auswachsen derselben zu Fäden und das Zerfallen dieser zu solchen kokkengleichen Gebilden wurde beobachtet. Übrigens bestanden die Fäden aus einer Scheide, in der die Fadensubstanz zu Stäbchen verschiedener Länge abgeteilt erschien. Die Kulturversuche ergaben Resultate, aus denen Dor einen Unterschied zwischen dem bekannten Aktinomyces und dem aus seinem Falle gezüchteten Mikroben erkennen musste. Nach Aussaat des letzteren auf Bouillon trübte sich diese; es bildete sich kein körniger Niederschlag, auch keine oberflächliche Haut; es bildete

sich auch keine bräunliche oder gelbliche Färbung, vielmehr gab sich ein leicht fötider Geruch zu erkennen. Auf den festen Nährböden als: Gelatine, Agar, Haferkörnern kam ein Wachstum nicht zustande. Und das alles sind Erscheinungen, die an Aktinomyceskulturen nicht beobachtet werden. Dor schliesst mit dem Bemerken, dass er allerdings nicht in der Lage sei, bestimmt auszusprechen, ob der von ihm gefundene Mikrobe eine neue Pilzgattung vorstelle, oder ob es sich um eine Abart des Aktinomyces handle, wiewohl ihm letzteres annehmbarer erscheine; und deswegen, um nichts zu präjudizieren, bezeichnet er den Fall als Mycose nouvelle à grains jaunes.

Dieser Fall Dors entstammte der Praxis Poncets, der noch zwei gleiche Fälle zu beobachten Gelegenheit hatte, in denen eine gleiche Mykose vorgefunden wurde. Poncet (54) bezeichnet diese Fälle als Pseudoaktinomykose, lässt aber auch Dors Bezeichnung Mycose nouvelle à grains jaunes gelten und verschafft durch eine Gegenüberstellung der Eigenschaften des Aktinomyces und des von Dor gefundenen Pilzes eine Vervollständigung der Angaben Dors: die gefundenen Körner sind grösser, aber spärlicher; die Schwere des Deckgläschens allein vermag das Korn zu zerquetschen; das Mycel ist reichlicher verfilzt und zeigt keine strahlige Anordnung der Fäden; die Fäden sind viel länger und dicker und bieten bei weitem seltener Verzweigungen; die „Sporen“ sind nicht in den Keulen enthalten, vielmehr den Fäden untermengt; die „Sporen“ färben sich wie die Keulen, so dass man glaubt, es mit einem Gemengsel von Streptothrixfäden und Streptokokken zu thun zu haben; geimpfte Bouillon trübt sich; auf Serum verimpft, bildet sich eine ausgiebige Kultur, die sich aus Stäbchen von dem Aussehen der Diphtheriebacillen zusammensetzt, und die weder die kugeligen Körperchen noch Fäden auffinden lässt.

Diese Angaben lassen allerdings keinen Zweifel darüber zu, dass der von Dor und Poncet beschriebene Mikrobe zu der verzweigten (allerdings giebt Dor die Verzweigung nicht an, dafür aber Poncet) Gattung der Schistomyceten bezw. zu den Cladothricheen gehöre, und er wohl eine Stellung neben Aktinomyces finden dürfte, da namentlich, wie das Poncet besonders hervorhebt, die durch ihn hervorgerufene Erkrankung der cervico-facialen Form der Aktinomykose gleicht.

Über Kulturergebnisse bei Fällen von Aktinomykose berichtet Düms (24). In zwei der von ihm beobachteten Fälle wurden die gefundenen Mikroorganismen durch Karg untersucht, der an Reinkulturen derselben Unterschiede von denen des Aktinomyces und manche Ähnlichkeit mit denen der von Hesse beschriebenen Cladothrix (siehe Bericht 1894) wahrnehmen konnte. Die Fäden waren dicker und länger. Die gewöhnlichen Kulturmethoden versagten, bis endlich anaërob auf einer Blutserumagarplatte weissgrüne Kolonien zum Vorschein kamen, welche aus verkümmerten Cladothrixfäden bestanden.

Ziegler (72) demonstrierte Reinkulturen von Aktinomyces, die er aus einer Kieferaktinomykose von einer 19 jährigen Bauerntochter gewonnen hatte. Er züchtete auf Glycerinagar bei 38° aërob und in Buchnerschen Röhren anaërob. Auf ersterem bildeten sich anfänglich punktförmige Schüppchen, die erst in ein bis zwei Wochen zu hirsekorngrossen Knötchen herangewachsen sind. Die Ränder derselben sind hyalin, gekerbt, rosettenartig, das Centrum trocken prominierend. Die Kolonien boten keine Keulen, sondern nur ein Gewirr von Fäden, kurze und lange Stäbchen bis zur Länge von Streptothrixfäden, Spiralen und Kokken („Sporen"). Letztere wachsen zu Stäbchen aus.

Die so charakteristischen Keulenbildungen der Aktinomycesfäden haben bekannterweise betreffs ihrer Entstehung und Bedeutung immer ein Interesse erweckt, zumal sie so charakteristisch sind, dass aus ihrer Anwesenheit, z. B. im Sputum oder im Eiter, in dem Drusen nicht gefunden wurden, die Diagnose der Aktinomykose gemacht werden kann. Bostroem erklärte sie als Verdickung oder Quellung der Fadenhülle am Ende des Fadens, als eine degenerative Veränderung der Scheide am Endstücke des Fadens, da er den Fadeninhalt bis in die kolbige Anschwellung hinein verfolgen, und andererseits den kontinuierlichen Übergang der Fadenhülle in die Substanz der Keule nachweisen konnte. Diese Ansicht wird nun allgemein geteilt. Die von Babes (4) neuerdings vertretene Meinung, dass die Keule oder der Kolben die verdickte Scheide oder Kapsel ist, die das Fadenende kappenartig überzieht, bedeutet dasselbe. Wesentlich verschieden ist aber die von A. Coppen-Jones (14) aufgestellte Ansicht, der zufolge die Keulen der Enden der Aktinomycesfäden (wiewohl er eigentlich die möglichen Keulenbildungen an den Enden der Tuberkelbacillen beschreibt [siehe später], sie aber mit denen bei Aktinomycesfäden identifiziert) als Appositionen von fremdem Material von aussen, von umgebenden Veränderungen her auf die Fäden betrachtet. Er betrachtet sie als hyaloide, geschichtete, kappenartige (trichterförmige) Aufsätze auf die Enden der Fäden.

Wolff und Israel haben seinerzeit gemeinschaftlich ausführliche Mitteilungen über Reinkulturen und zahlreiche Überimpfungsversuche auf Tiere gemacht, durch welch letztere nur lokalisierte Aktinomykose erzeugt wurde. Im Anschlusse an dieselben berichtet M. Wolff (70), dass es ihm gelungen ist, auch Metastasen bei künstlicher Aktinomykose hervorzurufen. Er fand nämlich innerhalb der Leber eines der verwendeten Tiere zwei aktinomykotische Herde, die allenthalben vom Lebergewebe umgeben waren, und in denen sich so wie in denen der Bauchhöhle deutliche, hirsekorngrosse Aktinomyceskörner haben nachweisen lassen. Berard (6) berichtet, dass er durch Einimpfung von Aktinomyces in die hintere Augenkammer von Kaninchen in einem Falle tödliche Aktinomykose, in einem anderen ein Knötchen in der Membr. hyaloïdea erhalten habe.

Bekanntermassen ist bei der Aktinomykose die Jodtherapie sehr beliebt geworden. Der Erfolg derselben soll sich, wie Chretien (16) schon früher

und Jurinka (36) in neuerer Zeit mitgeteilt haben, nicht auf Abtödung basieren, sondern auf Entwickelungshemmung der Aktinomyces durch das im Körper abgespaltene Jod und auf der dann überwiegenden Kraft des sich üppiger bildenden Granulationsgewebes.

Betreffs anatomisch-histologischer Veränderungen bei Aktinomykose liegen recht spärliche Mitteilungen aus neuester Zeit vor. Das Bild derselben ist ja ohnedies durch die bekannten Arbeiten Israels, Ponficks und Bostroems hinlänglich gekennzeichnet. Allerdings bestehen noch Meinungsdifferenzen über die wesentlichste Phase der Gewebsreaktionen. Die Frage, ob der Aktinomyces eitererregend wirkt oder nur produktive Veränderungen hervorzurufen vermag, ist scheinbar noch nicht entschieden. Ponfick, Ginsberg, Moosbrugger vertreten die Anschauung von der gewebsproduktiven Eigenschaft des Strahlenpilzes, Israel dagegen die von der eitererregenden desselben. Unserer Erfahrung nach muss man wohl Bostroem beistimmen, indem er angiebt, dass zunächst akute Entzündung hervorgerufen werde, der sich alsbald eine chronische, gewissermassen reaktive, proliferierende Entzündung anschliesst, wobei das Exsudat der ersteren einfach zerfällt. Dies beweisen namentlich solche Fälle, in denen jegliche Beimengung von pyogenen Mikroorganismen ausgeschlossen ist, und noch mehr die Metastasen in gegen mögliche, äussere Infektionen geschützten Organen, z. B. im Gehirn. Hier finden sich doch aktinomykotische Abscesse reinster Form, die aber auch schon sehr bald eine bindegewebige Kapsel umgiebt. Anders stellt sich die Frage, ob ein merklich grosser, aktinomykotischer Abscess, es bleibt sich gleich, ob im Gehirn oder Leber oder Lungen, einen einzigen Krankheitsherd oder eine Gruppe solcher vorstellt, und da möchten wir unserer Erfahrung nach uns für die letztere Erklärung aussprechen. Es ist deswegen interessant, dass Habel (31) auf die Verwandtschaft aktinomykotischer Veränderungen mit denen durch Cladothricheen verursachten hinweist, und die Aktinomykose geradezu zu den Erkrankungen rechnet, die unter dem Bilde der Pseudotuberkulose verlaufen.

Aschoff (2) hat seine Fälle anatomisch untersucht und sich für die eitererregende Natur des Aktinomycespilzes aussprechen können. Er erfasste hierbei auch die Gelegenheit, sich über die Art und Weise der Ausbreitung des aktinomykotischen Prozesses auszusprechen, nämlich dahin, dass dieselbe nicht, wie allgemein angenommen wird, auf dem Wege der Lymphbahn erfolge und sich auch nicht Metastasen im gewöhnlichen Sinne des Wortes bilden. Das ist wohl nicht ganz richtig; denn darüber dürfte man sich, wenn man nur einige, halbwegs verschiedene Fälle von Aktinomykose zu untersuchen Gelegenheit gehabt hat, klar sein, dass es sich bei der Aktinomykose um gleiche Verhältnisse handeln kann, wie bei anderen, zu bakteritischer Allgemeininfektion führenden Infektionserkrankungen. Einmal bleibt der Prozess lokalisiert und breitet sich per continuitatem lokal aus; ein anderes Mal

kommt es von dieser lokalen infektiösen Veränderung zur Allgemeininfektion und Metastasenbildung, wobei zur Verschleppung der infektiösen Keime bald die Lymph- bald die Blutbahn dient. Es lässt sich betreffs der Bahnen zur Metastasenbildung durchaus keine Regel aufstellen. Es mag ja vorkommen, dass z. B. in einer Reihe ganz gleichartiger Fälle erwiesen werden kann, dass nur die Lymph-, oder nur die Blutbahn die Infektionskeime aufnimmt. So hat Grill (30) in seinen Fällen von Darmaktinomykose die Metastasenbildung nur auf dem Wege der Blutbahn nachweisen können, und schliesst er deswegen für eine solche die Lymphbahn aus.

Übrigens hat Grill den anatomischen Veränderungen der Darmaktinomykose ein näheres Augenmerk gewidmet. Er hat nämlich gefunden, dass die Geschwürsbildungen in der Tiefe der Darmwand eine grössere Ausbreitung gewinnen und somit, wenn er richtig verstanden wird, phlegmonösen Veränderungen gleichen, zumal die Schleimhaut ganz intakt über den aktinomykotischen Abscess gespannt erscheinen kann. Hiermit dürfte es erklärt erscheinen, dass in einzelnen bekannt gewordenen Fällen, z. B. die letzten Fälle von Donalies (18), die Bauchwand Sitz aktinomykotischer Abscesse war, wiewohl die Infektion doch vom Darm ausgegangen sein dürfte.

Bisher hat man die Wände der chronisch-aktinomykotischen Abscesse und Fistelgänge als aus neugebildetem Bindegewebe in verschiedenen Stadien der Reifung desselben zusammengesetzt angenommen, ohne denselben, weil man dergleichen Bildungen als analog denen bei anderen, chronischen reaktiven Entzündungen angesehen, weitere Aufmerksamkeit zu schenken. Ch. Audry (3) untersuchte die Wand eines aktinomykotischen Abscesses der cervicofacialen Gegend und hat in derselben histologische Details gefunden, die ihm einer näheren Schilderung wert erschienen. Er fand nämlich Riesenzellen an der peripheren Grenze, dann zahlreiche dilatierte kleine Venen innerhalb rückgäniger, hämorrhagischer Herde, dann dicht gedrängte Zellen in einer amorphen, mit Fuchsinrosa tingiblen Masse. Unter den Zellen befanden sich Plasmazellen, Lymphocyten, grosse einkernige Leukocyten. Gegen die Peripherie dieser Zellmassen und um die hämorrhagischen Herde herum fanden sich zumeist Leukocyten mit degenerativ veränderten Kernen und Umbildung ihres Protoplasmas zu einer solchen amorphen Masse, in der sie sonst liegen. Dann kam durch Gramsche Färbung noch eine zweite Veränderung zu Tage, die darin besteht, dass einzelne, Leukocyten gleiche Plasmazellen in ihrem Protoplasma blau gefärbte Tropfen aufwiesen, die der Autor für das Produkt einer, höchst wahrscheinlich hyalinen Degeneration hält. Einer weiteren Erklärung dieser Erscheinungen enthält sich der Autor. Es ist aber gut, auf dieselbe aufmerksam gemacht zu haben, um vorkommenden Falles ihnen nachgehen, und sie auf ihre Bedeutung zurückführen zu können. Ähnliche Befunde scheint Ducor (22) gemacht zu haben, indem er von fibrillärem Bindegewebe mit grossen Rundzellen (Osteoblasten) und von grossen Inseln

verschieden geformter Riesenzellen mit Kränzen epitheloider Zellen zwischen den Fibrillen des Bindegewebes im Innern der aktinomykotischen Kiefertumoren spricht. — —

In Erledigung des eingangs dieses Kapitels gemachten und begründeten Vorhabens, den Tuberkel- und Diphtheriebacillus, insoferne an ihnen Erscheinungen beobachtet werden, denen gemäss sie zu den verzweigten Schistomyceten gerechnet werden dürften, in den Rahmen der Besprechung über Cladothrix bezw. Streptothrix einzubeziehen, erinnern wir zunächst daran, dass gewiss jedem Beobachter, der genötigt ist, jahraus jahrein viele Fälle von Tuberkulose und Diphtherie und sehr reichliche Kulturen der Erreger derselben zu untersuchen, die ungleichen Grössen und Formen, dann die ungleich grossen Unterbrechungen in der Längsrichtung der Leiber der Tuberkel- und Diphtheriebacillen aufgefallen sind. Diese auffallenden Erscheinungen werden auch dann gesehen, wenn am allerwenigsten an Degenerationserscheinungen zu denken ist. Sie sind daher mit den Abnormitäten bezw. Unregelmässigkeiten bei allen anderen pathogenen Schistomyceten, die offenbare degenerative Veränderungen vorstellen, gar nicht zu vergleichen. Die komplizierte Färbbarkeit der Tuberkelbacillen und die recht launische Färbbarkeit der Diphtheriebacillen bei vollster Virulenz Beider haben wohl bei manchem Beobachter, beim Referenten gewiss, den Gedanken erweckt, dass Tuberkel- und Diphtheriebacillen in morphologischer wie biologischer Beziehung sich von der Art der übrigen Bacillen unterscheiden dürften. Ein solcher Gedanke kann betreffs des Tuberkelbacillus nur noch reger werden, wenn sein Krankheitsprodukt, der miliare Tuberkel, der im Vergleich zu den Krankheitsprodukten anderer pathogener Mikroorganismen doch so eigenartig gestaltet ist, in Betracht gezogen wird. Auffallend und überraschend zugleich erschien dem Referenten, als er die Arrosionsaneurysmen studierte, die Beobachtung von kurzen Zweigen an Bacillen von dem Verhalten der Tuberkelbacillen, die von der Wand einer chronischen, tuberkulösen Kaverne mit nur sparsamem eingedicktem Inhalt und einem dicken trockenen kleienförmigen Belag herrührten. In der Meinung, einen anderen Mikroorganismus vor sich zu haben, wurden Kultivierungsversuche vorgenommen, die wie spätere, anlässlich gleicher Beobachtungen in anderen Fällen, resultatlos geblieben sind. Da es überdies dem Referenten überhaupt nicht gelingen konnte, direkt von menschlichem Material aus Tuberkelbacillen zu züchten, so begnügte er sich mit der Vermutung, dass Tuberkelbacillen unter nicht zu eruierbaren Umständen verzweigte Formen darbieten können. Inzwischen wurde, infolge von ähnlichen Beobachtungen und kulturellen Beweisen von anderer Seite, die gedachte Vermutung zur Überzeugung, und kann es wohl heute als Thatsache hingestellt werden, dass Tuberkelbacillen nicht nur zu Fäden auswachsen, sondern auch Verzweigungen darbieten können.

Die ersten diesbezüglichen Publikationen rühren von Babes, Metschnikoff, Mafucci, Roux, Nocard und W. Fischel her, von denen ersterer in seiner Arbeit „Beobachtungen über die metachromatischen Körperchen, Sporenbildung, Verzweigung und Kapselbildung pathogener Bakterien (4)" mitteilt, dass er bereits 1882 Verzweigungen an Tuberkelbacillen gesehen, veröffentlicht und letzteres in seinem Werke „Les bacteries" 1887 wiederholt habe. Metschnikoff berichtete in einer 1888 erschienenen Arbeit (Virchow, Archiv Bd. 113) über besondere Wuchsformen der Tuberkelbacillen, die er an sechs Monate bei einer Temperatur von 43,6° C. gehaltenen Kulturen beobachten konnte. Sie bestanden in stark verlängerten Fäden, die an einem oder dem anderen Ende kolbig geschwollen waren, und hier und da in der Mitte, öfter aber im Bereiche der Kolbenenden, und zwar unter rechtem Winkel, Knospen auswachsen liessen. Unter fortgesetzter Knospung an den Knospen konnten vielfach verzweigte Gebilde gefördert werden. Abgetrennte Knospen konnten sich zu einzelnen Fäden und endlich wieder zu solchen verzweigten Formen ausbilden. Metschnikoff stellte demgemäss die Ansicht auf, dass der Tuberkelbacillus (Koch) einen Zustand in dem Entwickelungscyklus eines Fadenbakteriums vorstelle, das er, wegen der durch die Kochsche Farbereaktion zu erweisenden Derbheit der Membran, als Sclerothrix zu bezeichnen vorschlug. Mafucci (Zeitschrift für Hygiene XI) hat unter gleichen Umständen (lange Dauer, hohe Temperatur der Kulturen) gleiche Wahrnehmungen an Kulturen von Tuberkelbacillen der Geflügeltuberkulose gemacht, und das Auftreten verzweigter Fäden als differentielldiagnostisches Merkmal zwischen Tuberkelbacillen von menschlicher Tuberkulose und denen von Geflügeltuberkulose aufgestellt. Die Arbeit von Roux und Nocard (Annales de l'Institut Pasteur 1887) enthält ebenfalls dahin gehende Angaben, dass sie in einer mehrere Monate alten und bei höherer Temperatur gewachsenen Kultur von Tuberkelbacillen verlängerte und da und dort angeschwollene Fäden mit unter rechtem Winkel abgehenden Knospenbildungen sahen.

Fischel (Über die Morphologie und Biologie des Tuberkuloseerregers. Wien [Braumüller] 1892) machte seine Untersuchungen über das Vorkommen von Verzweigungen an Tuberkelbacillen von menschlicher Tuberkulose, die genau mit denen an Tuberkelbacillen von Geflügeltuberkulose gemachten übereinstimmten. Es gelang ihm in Reinkulturen (bei 37° und 40° gehalten) Fäden nachzuweisen, an denen dendritische Verzweigungen vorkamen. Sehr deutliche und betreffs der Verzweigung zweifellose Bilder ergaben sich in Präparaten, die Kulturen entnommen waren, die einer Säugetiertuberkulose entstammten, zunächst auf Rinderblutserumglycerin gezüchtet und dann auf Eier überimpft und von da auf Glycerinagar, dem Borsäure zugefügt wurde, übertragen worden waren. Er sah auch keulenförmige Anschwellungen der Enden der Fäden und Zweige und verglich sie mit

jenen, die bei Aktinomyces vorkommen. Auch die Kulturen scheinen ihrem Äussern nach denen des Aktinomyces sehr ähnlich zu sein. Fischel kommt zu der Anschauung, dass der Tuberkelbacillus, wie wir ihn zu sehen gewohnt sind, die parasitische Form eines in seiner vollen Ausbildung verzweigten, Faden bildenden Mikroorganismus ist.

Noch sei schliesslich erwähnt, dass Babes, wie auch Fischel, den in den Tuberkelbacillen vorkommenden Körperchen eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt haben, ersterer sie metachromatische Körperchen nannte und sie mit Teilungsvorgängen bezw. mit Sporenbildung in Beziehung brachte, letzterer sie als Conidien auffasste.

Seit diesen Arbeiten wurde der Gegenstand derselben einige Jahre hindurch unbeachtet gelassen, bis in jüngster Zeit Coppen-Jones und H. Bruns diesbezügliche Untersuchungen wieder in Angriff nahmen, und Babes seine ursprünglichen Beobachtungen erneuerte. In seiner Arbeit über Morphologie und systematische Stellung des Tuberkelpilzes (14) berichtet Coppen-Jones zunächst über Befunde an Tuberkelbacillen aus älteren Glycerinagarkulturen, auf deren Ähnlichkeit mit Aktinomyceskulturen hingewiesen wird. Nach Maceration von Partikelchen derselben mit Ranviers Alkohol sah er, dass die Masse aus einem Filzwerk von Bacillen, kürzeren und längeren Fäden, die stark lichtbrechende Körperchen und teils gefärbte teils ungefärbte Stellen enthalten, besteht. Dann kommen aber auch Fäden vor, die eine echte Verzweigung darbieten und zwar in allen möglichen Stadien: Knospen, halbkugelige Anschwellungen, kürzere und lange Äste mit sekundärer Verzweigung. Sowohl an den Verzweigungsstellen, wie auch in den oft keulenförmig angeschwollenen Knospen, wie auch in den Ästen und auch aus ersteren in diese sich fortsetzend kommen ungefärbte, vakuolenähnliche Stellen vor, die gegen den gefärbten Teil des Fadens oder Astes konvex abgerundet sind und eine grössere Breite als der Faden bezw. Ast selbst haben können. Sie sind da und dort so reichlich, dass der Faden bezw. Ast das Ansehen einer Kokkuskette annehmen kann. Über den Inhalt dieser vakuolengleichen Gebilde spricht sich Coppen-Jones nicht aus; hält sie aber für Analoga der Vakuolen in den Fäden der Hyphen von Fadenpilzen, jedenfalls nicht als Zeichen degenerativer Veränderungen. Ausser diesen Vakuolen kommen in ungefärbten Präparaten in den Tuberkelbacillen und ihren Fäden stark lichtbrechende, in gefärbten Präparaten intensiv gefärbte, kugelige Körperchen vor, die Coppen-Jones Sporen nennt. In den verzweigten Fäden sind sie sparsamer aber grösser, oval- oder walzenförmig, zeigen auch keine regelmässige Anordnung und keine gleiche Zahl in sonst gleich beschaffenen Stäbchen oder Fäden. Übrigens lässt sich Coppen-Jones auf eine weitere Erörterung des morphologischen und physiologischen Wertes dieser Sporen nicht ein. Er kommt dann auf die auch schon früher von ihm beobachteten, keulenförmigen Anschwellungen der Enden der Tuberkelbacillen bezw. Fäden

zu sprechen, die sich so wie die bei Aktinomycesfäden darbieten und bei beiden Pilzformen dasselbe bedeuten. Sie sollen nämlich nicht, wie dies Bostroem darstellte, und fast alle anderen Autoren, die sich mit diesen Keulen beschäftigt haben, annehmen, Bildungen, nämlich Umwandlungsprodukte der Scheiden bezw. der Membranen der Fäden selbst, sondern von aussen her, von der Umgebung aus auf sie apponierte, anorganische Gebilde, Sekretionsprodukte der Veränderungen um die Fäden herum vorstellen. Welcher Art sie sind, was sie bedeuten, darüber ist sich Coppen-Jones selbst nicht klar. Er hält, wie soeben bemerkt, die Keulen der Tuberkelbacillen und die der Aktinomycesfäden für identische Dinge, so dass aus dem Vorkommen derselben nicht mehr auf Aktinomykose geschlossen werden darf. Auf diese Befunde hin fand sich Coppen-Jones bewogen, die Tuberkelbacillen zu den pleomorphen Pilzen zu rechnen, und ihnen in der Systematik dort einen Platz zuzuweisen, wo der Aktinomyces eine Stelle gefunden haben wird.

In einer kleinen, später publizierten Mitteilung (15) plaidiert Coppen-Jones für die Zuteilung der Tuberkelbacillen zu den Fadenpilzen; doch ist nicht zu ersehen, aus welchen Gründen; und diese Zuteilung der Tuberkelbacillen als „feststehende Thatsache“ hinzustellen ist unseres Erachtens zum mindesten verfrüht. Fadenpilze sind durch Fruktifikationsorgane, die sich von den geschlechtslosen an bis zu den geschlechtlich getrennten in aufsteigender Reihe ausbilden, ausgezeichnet. Dadurch sind die Fadenpilze prinzipiell von Schistomyceten verschieden, die sich nur durch Spaltung oder durch Sporen, die im Inneren des Individuums gebildet werden (endogene Sporen) vermehren. Da aber bis jetzt niemand, trotz der vermehrten Aufmerksamkeit bei Darstellung morphologischer und biologischer Verhältnisse der Tuberkelbacillen, Fruktifikationsorgane an denselben beobachtet hat, so wird ihr Verbleib, sowie der des Aktinomyces bei den verzweigten Schistomyceten, vielleicht unter dem Familienbegriff der Cladothrix bezw. Streptothrix, festgehalten werden können. Ob die Meinung Coppen-Jones, den Namen Tuberkelbacillus in den des „Tuberkulomyces“ umwandeln zu wollen, einen allgemeinen Anklang finden wird, muss vorerst abgewartet werden.

Zur selben Zeit wie A. Coppen-Jones beschäftigte sich H. Bruns (10) mit Untersuchungen über die Pleomorphie der Tuberkelbacillen in von menschlicher Tuberkulose her gezüchteten Kulturen. Es waren dies Glycerinagarkulturen aus der Milz eines Meerschweinchens, das mit vom Menschen stammendem Tuberkulosemateriale geimpft worden war. Sie waren fünf bis sechs Monate alt, und wurden stets bei einer Temperatur von 37°—37,5° gehalten. In gewöhnlich hergestellten, mit Karbolfuchsin gefärbten, mit 25 %iger Salpetersäure und Alkohol entfärbten Präparaten fand er: gewöhnlich lange Bacillen von dem gewöhnlichen Aussehen; dann längere Fäden, die aus 4—6—10 hintereinander liegenden Stäbchen von oft ungleicher Form und Grösse zusammengesetzt sind und auch hellere und dickere Stellen gewahr

werden lassen; dann wieder kleine Bacillen mit kugeligen, stark gefärbten Anschwellungen an ihren Enden oder in ihrem Verlaufe von grösserem Durchmesser, als dem der Bacillen und die Neissersche Sporenreaktion gebend; dann mitunter auffallend lange, oft gruppierte, in ihrer Mitte etwas verdünntere Fäden mit endständigen, kolbenförmigen Anschwellungen und mit in regelmässiger Abwechslung stärker und schwächer gefärbten Stücken im Verlauf derselben, und endlich Fäden solcher Art mit Verzweigungen. Diese bieten alle Übergänge von einfachen Ästen bis zu vielfach weiterhin dichotomisch geteilten Zweigen. Da und dort findet sich an der Stelle, wo ein Ast abgeht, im Hauptstamm eine hellere Stelle, die sich aber in jenen nicht fortsetzt. Ob es sich hierbei um wahre und echte oder um die sogen. Scheinverzweigung handle, konnte H. Bruns, gestützt auf die Autorität des Fachmannes und Botanikers Prof. Graf zu Solm-Laubach, der die verzweigten Fäden genau untersucht hatte, dahin entscheiden, dass es sich um eine solche sogen. Scheinverzweigung handle, wie sie bei Cladothrix bezw. Scytonema, einer der Cladothrix sehr nahe stehenden Pilzform, vorkommt. Ähnliche Wuchsformen der Tuberkelbacillen wurden durch H. Bruns auch in Kulturen von Hühnertuberkulose, die unter gleichen Bedingungen gehalten wurden (5 bis 6 Monate alt, Glycerinagarkulturen, 37°—37,5° Temperatur), viel häufiger beobachtet; nur waren die Fäden dünner, die Verzweigungen sparsamer. H. Bruns kommt nach Darstellung seiner Befunde zu dem Schlusse, dass es sich bei dem Auswachsen der Tuberkelbacillen zu einfachen und verzweigten Fäden nicht um degenerative Veränderungen, sondern um Involutionsformen handle, die unter besonders modifizierten oder, wie seine Untersuchungen lehren, auch unter normalen Lebensbedingungen zustande kommen. Sie gehören aber zur normalen Entwickelungsstufe. Es handelt sich also bei den gefundenen, pleomorphen Gebilden um die saprophytische Wuchsform eines höher stehenden Lebewesens, das als Parasit im Tierkörper in Stäbchenform erscheint.

Babes (4) fügt zu den bereits vor einer Reihe von Jahren (siehe oben) gemachten Beobachtungen Ergänzungen hinzu. Er konnte auch mittelst Ehrlichscher Methode und intensiver Entfärbung die metachromatischen Körperchen in den Tuberkelbacillen nachweisen, neben welchen ovale, das Stäbchen an Dicke übertreffende, ungefärbte Bildungen zu sehen waren. Er kommt auch auf die ihm bekannte Thatsache der Knospen- und Fadenbildung und der möglichen Verzweigung der Tuberkelbacillen zurück, hält jedoch beide letzteren darauf beruhend, dass die Bildung getrennter Individuen in irgend einer Weise behindert ist (Fadenbildung), und dass die Teilungsrichtung einzelner Individuen eine Veränderung erfahren hat (Verzweigung). Es wäre sonach die Verzweigung eine dem Individuum eines Tuberkelbacillus zukommende, pathologische Erscheinungsweise, Wachstum bezw. Vermehrungsanomalie, und nicht eine Phase in dem Leben der Species des Tuberkelbacillus.

Zu denen, die den Tuberkelbacillus nicht als einfachen Bacillus, sondern für eine Zwischenstufe in der Reihe von Wuchsformen, die er durchmachen kann, halten, gehört auch Semmer (67), nachdem er an alten Tuberkelbacillenkulturen auf Kartoffeln, die bei bedeutenden Temperaturschwankkungen (25—35 ° C) gehalten wurden, dichotomisch verzweigte, lange und verfilzte Fäden, deren Dicke bis zu der der Milzbrandbacillen gedeihen konnte, zu beobachten Gelegenheit hatte. Auch konnte er, so wie die bereits gedachten Autoren, in den Fäden dunkler gefärbte und ungefärbte Körperchen, bezw. Stellen nachweisen. Er betrachtet die verzweigten Fäden als die vollkommene Entwickelungstufe, die bei niederen Temperaturen und auch saprophytisch lebt. Die einfache Bacillenform ist die Jugendform, die parasitisch lebt. Demgemäss wäre der Tuberkelbacillus ein fakultativer und nicht obligat parasitischer Mikrobe.

Endlich sei der Mitteilung von W. Lubinski (43) gedacht, laut welcher er das Wachstum der Tuberkelbacillen auf sonst nicht gebräuchlichen Nährböden, nämlich auf Kartoffelbouillon und Agar-Agar allein und in Verbindung mit Nährsubstanzen des Fleisches erforscht hatte. (Die Zubereitung der Nährböden siehe im Origin.). Die Resultate seiner Untersuchungen fasst er folgendermassen zusammen: die Tuberkelbacillen gedeihen auf 4 $^0/_0$ iger, glycerinisierter Kartoffelbrühe und dem Kartoffelagar-agar ebenso gut wie auf Glycerinagar, dagegen aber noch energischer und üppiger, wenn dem gedachten Nährboden Fleischpeptonbouillon zugesetzt wird, woraus übrigens auch hervorgeht, dass Tuberkelbacillen auf saueren Nährböden sehr gut fortkommen. Die Kulturen zeigen eine gelbbräunliche Pigmentation; doch ist ihre Virulenz eine geringere, als die der auf gewöhnlichen Nährböden kultivierten Tuberkelbacillen. In ihnen finden sich die Tubelkelbacillen zu langen Fäden ausgewachsen, die stellenweise in einzelne Stäbchen gegliedert sind. Doch bieten sie keine Seitenzweige. Wir erblicken in diesen Untersuchungen gewissermassen eine Vervollständigung der Angaben voranstehender Autoren, die nämlich Verzweigungen, aber keine Gliederung der Fäden gesehen haben.

Was nun die Wuchsformen der Diphtheriebacillen anbelangt, durch welche sie sich aus der Reihe der Bacillen erheben und den verzweigten Schistomyceten anreihen sollen, so wurden solche wohl zuerst von Klein (Report of medical Officer of Local Governement Board 1889) bekannt gemacht, da er hier von dem Auswachsen der Diphteriebacillen zu Fäden spricht. Über Verzweigungen berichtete aber zuerst C. Fraenkel (27). Er fand namentlich in dem erstarrten Hühnereiweissserum einen vorzüglichen Nährboden, auf welchem der Diphtheriebacillus nicht nur vorzüglich gedeihen, sondern auch Verästelungen darbieten kann. Die Herstellung des gedachten Nährbodens gibt C. Fraenkel in der Weise an, dass man Hühnereier 15 bis 20 Minuten kocht, dann die vorher mit Sublimat desinfizierte Schale mit einer sterilen Pincette ablöst, das Ei in Scheiben schneidet, die in gläserne

Doppelschalen gelegt werden. Die Diphtheriebacillen wachsen auf dem Eiweiss in Form gelblich-weisser, trockener Rasen. In demselben können Diphtheriebacillen von einer Grösse gefunden werden, die die gewöhnlicher Diphtheriebacillen weit überragt. Sie zeigen einen förmlichen Riesenwuchs und sind einzelne derselben an ihren Enden mit keulenförmigen Anschwellungen versehen. Wenn man aber in das Eiweiss Einschnitte macht, diese mit steriler Pincette öffnet und die Flächen beimpft und dann zusammenklappen lässt, gewissermassen annäherend anaërobes Wachstum herbeiführt, so ist dann das ausgewachsene Material die ausgiebigste Fundgrube für verästelte Formen. Damit die Ästchen nicht abgebrochen werden, um sie also recht reichlich zur Anschauung zu bringen, empfiehlt C. Fraenkel, Stücke solcher Kulturen mit sterilem Wasser auf dem Objektträger zart zu verreiben, der Aufschwemmung die Farbstofflösung (Löfflers Methylenblau oder Ziehlsche Karbolfuchsinlösung) zuzusetzen, ein Deckglas aufzulegen, den überschüssigen Farbstoff mit Fliesspapier aufzusaugen und mit Wachs zu umranden. Die Verzweigungen erscheinen als aus der Mitte der Stäbchen unter R ∢ abgehende Knospen, die, wenn sie länger werden, krückenähnliche, wie ein T-stück aussehende Formen darbieten; endlich können auch Verästelungen entstehen, die an ein H erinnern. Diese Verästelungen, in beschriebener Art hervorgerufen, geben allerdings nicht alle Kulturen, wohl aber solche, die schon bei Kultur auf Löfflerschem Blutserum grosse, in die Länge gestreckte Bacillen darbieten.

Referent, den die Angelegenheit der Verzweigungsfähigkeit der Diphteriebacillen aus naheliegenden Gründen sehr interessiert, und zwar umsomehr, als er schon seit langer Zeit das Vorkommen von Zweigen an Diphtheriebacillen aus den diphtheritischen Veränderungen des Pharynx und aus einzelnen Kulturen auf gewöhnlichem Kochschen Serum und jüngsthin auch aus solchen auf Löfflerschem Serum verfolgt, hat die Fraenkelschen Versuche auf Hühnereiweiss nachgemacht, und kann die Beobachtungen dieses Autors vollauf bestätigen. Er hat das Fraenkelsche Verfahren nur dahin modifiziert, dass er das Eiweiss aus oberflächlich gehörig desinfizierten Hühnereiern in sterilisierte Petrische Schalen ausfliessen lässt, dann im Heissluftdesinfektor auf 100° C. erhitzt, so erstarren lässt und dann mit diesem Nährboden so verfährt, wie es Fraenkel angibt. Zum Färben benutzte Referent auch das Czaplewskische Verfahren mittelst Karbolgentiana und Nachfärbung mit Glycerinkarbolfuchsin und konnte damit nachweisen, dass die oft erstaunlich langen Fäden eine Hülle besitzen, die sich rot färbt, und in welcher der dunkelblaue Inhalt zu kubusgleichen oder kurzcylindrischen, aber auch auffallend ungleichgrossen Gebilden angeordnet erscheint. Der Faden bekommt das Aussehen von langen, recht merkwürdigen Glieder- oder Kokkenketten, zumal er sich, fast regelmässig, an dem einen Ende pfriemenartig verdünnt, endlich zuspitzt, die Scheide deutlich erkennen lässt,

da sie rot gefärbt ist, und winzigste blaue Körnchen enthält, an dem anderen Ende verbreitert ist, und hier die grössten bezw. dicksten blauen Stücke zeigt. Das erstere Ende ist oft kolbenförmig angeschwollen und einfach gerötet, d. h. die Anschwellung ist ein Gebilde der Scheide. Die Verzweigungen sind entweder in Form von der Scheide entsprossender, leerer oder mit tief dunkel gefärbten Stücken gefüllter Kolben ausgeprägt oder sie bilden den Fäden gleichgeartete Äste, die sich wieder verzweigen. An den Abgangsstellen der Äste setzt sich die Innensubstanz des Stammfaden in den Ast fort. Über dieser Fortsetzung ist im Stammfaden selbst die Innenmasse unterbrochen, sodass hier ein licht roter Streifen, die Scheide, zu erkennen ist; oder es treffen an der Abgangstelle zwei tiefblau gefärbte Stücke des Stammfadens und ein solches des Astes gegen ein einfach rot gefärbtes (Scheide) Stück zusammen. Wir glauben schon, dass die tiefblauen Stücke der Kernsubstanz des Fadens entsprechen, und müssen diese sonach als gegliedert betrachten. Auch die nach Angabe C. Fraenkels mit Löfflerschem Blau gefärbten Aufschwemmungen ergeben die angeführten Bilder sehr deutlich, da die Scheide lichtblau, die Kernsubstanz tiefblau gefärbt ist.

Referent möchte nur noch hinzufügen, dass es sich, wie dies ja C. Fraenkel mit überzeugenden Gründen dargethan, bei diesen Bildungen nicht um degenerative Veränderungen handelt. Referent sah diese Bildungen am reichlichsten und weitausgedehntesten in Kulturen auf erstarrtem Eiweiss (sowohl in denen der Einschnitte desselben, wie auch in oberflächlichen), die einer ausserordentlich virulenten Bouillonkultur von einem seltenen Falle reiner Rachendiphtherie entstammten, und die, zurückübertragen auf Löfflersches Blutserum und von diesem wieder auf Bouillon, die hohe Virulenz behielten. In der That boten, worauf ebenfalls C. Fraenkel aufmerksam machte, die Diphtheriebacillen vom Rachen und die der ersten Reinkulturen da und dort die Verzweigung in Form allerdings nur kurzer und einfacher Äste dar.

Endlich besitzen wir aus jüngster Zeit Mitteilungen über Verzweigung der Diphtheriebacillen von J. Bernheim und C. Folger (5), nachdem ersterer Autor in der Sitzung der k. k. Gesellschaft der Ärzte in Wien am 8. Mai 1896 mündlich über denselben Gegenstand berichtet hatte und von A. A. Kanthack, (37). J. Bernheim und C. Folger beschreiben sie nämlich an Diphtheriebacillen aus diphtheritischen Belagen des Rachens von einigen Fällen. Sie fanden die Verzweigungen gewiss dann, wenn sich Bacillen zu Fäden ausgewachsen vorfanden. Sie boten sich dar als an geraden Fäden wechselnd unter rechtem Winkel, an gekrümmten Fäden an den Knickungsstellen abgehende Knospen mit nicht selten dreieckiger Anschwellung an der Abzweigungsstelle; oder die Verzweigungen gehen gabelförmig ab von den keulenförmigen Enden der Fäden. Sie können wieder Verzweigungen bilden, sodass hirschgeweihähnliche Formen entstehen. Bemerkenswert erschien es, dass die die Fäden und verzweigte Formen darbietenden Membranen hier und da

auf Blutserum gar keine Kolonien lieferten, oder es kamen Kolonien nur bei erster Verimpfung auf Blutserum zur Entwickelung, weiterhin aber nicht mehr. Dann konnte betreffs Kulturen auf erstarrtem Hühnereiweiss alles bestätigt werden, was C. Fraenkel darüber mitgeteilt hatte. Nicht minder bemerkenswert ist es, dass die Virulenz der Bacillen mit verzweigten Formen eine ziemlich hohe war, dass auch in einem Falle bei einem Meerschweinchen in dem diphtheritischen Infiltrate (subcutane Injektion) sich ebenfalls verzweigte Diphtheriebacillen vorfanden und zwar entschieden reichlicher als in der zur Infektion verwendeten Bouillonkultur.

A. A. Kanthacks Bemerkung bezieht sich darauf, dass E. Klein schon 1890 (siehe oben) betreffs der Diphtheriebacillen Beobachtungen machte, die er dahin zusammenfasst: „Viele Bacillen waren zu Fäden ausgewachsen, manchmal von grosser Länge, versehen mit Knospen oder Kolben, entweder an den Enden oder von den Enden selbst ausgehend“, und dass er (Kanthack) selbst, nachdem er E. Kleins Funde konstatieren konnte, in Allbuts Handbuch der Medizin (1896) geschrieben hat: „In jungen Diphtheriekulturen auf Serumagar-agar kann man eigentümlich keulige und verzweigte Formen beobachten, die nicht Involutionsformen sind, sondern wohl wie Klein behauptet, auf eine Art von einem Mycelfungus hinweisen.“

Hiermit ist die Wiedergabe dessen, was in jüngster Zeit über das Vorkommen der Verzweigungen an den Tuberkel- und Diphtheriebacillen und über die Verhältnisse, unter denen sie zur Ausbildung gelangen, bekannt geworden ist, erschöpft. Es geht daraus mit Sicherheit hervor, dass diese Erscheinung keine pathologische ist, sondern sich in den Rahmen des Wachstumscyklus der beiden Schistomycetenspecies einfügt. Künftigen Beobachtungen und Studien, die sich, nachdem die Wege bereits gefunden worden sind, auf denen man zu Resultaten gelangen kann, gewiss häufen werden, wird es vorbehalten bleiben, eine endgültige Klärung der Bedeutung der verzweigten Formen des Tuberkel- und Diphtheriebacillus herbeizuführen und die definitive Ausrangierung derselben aus der Reihe der Bacillen und Zuteilung derselben zu den verzweigten Formen der Schistomyceten zu veranlassen. Es dürfte kaum irrtümlich erscheinen, dass damit auch die Klarstellung dessen bewirkt wird, welche Stellung der Cladothrix bezw. der Streptothrix in oder ausserhalb des Gebietes der Schistomyceten zuzuweisen sein wird. Es ist ja klar, dass es nicht mehr lange angehen kann, dass der Eine das als Streptothrix auffasst und ansieht, was dem Anderen als Cladothrix gilt.

C. DURCH SPIRILLBAKTERIEN VERURSACHTE KRANKHEITEN.

a) Ätiologie der Cholera II.

Von

W. P. Dunbar, Hamburg.

Litteratur.

1. **Amsterdamsky,** Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 19. S. 507.
1a. **Achard et Bensaude,** Presse médicale (s. Münchener med. Wochenschr. 1897. S. 321).
2. **Arens,** Münchener med. Wochenschr. 1895. S. 1027.
3. **Babes,** Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 20. S. 412.
4. **Basenau,** Archiv f. Hygiene. Bd. 23. S. 170.
5. **Behring,** Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 6. S. 117.
6. **Derselbe,** Deutsche med. Wochenschr. 1895. S. 623.
7. **Beyer,** Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 22. S. 228.
8. **Blachstein,** Münchener med. Wochenschr. 1896. S. 1067.
9. **Bonhoff,** Archiv f. Hygiene. Bd. 22. S. 351.
10. **Derselbe,** Archiv f. Hygiene. Bd. 26. p. 162.
11. **Bordet,** Annales de l'institut Pasteur. 1896. p. 104.
12. **Derselbe,** Annales de l'institut Pasteur. 1896. p. 193.
13. **Bosc,** Annales de l'institut Pasteur. 1895. S. 507.
14. **Buchner,** Archiv f. Hygiene. Bd. 10. S. 84.
15. **Derselbe,** Münchener med. Wochenschr. 1894. S. 469.
16. **Buttersack,** Virchows Archiv. 1895. Bd. 142.
17. **Candido e Lenti,** Annali d'Igiene sperimentale. Vol. V. 1895. Fasc. 1.
18. **Charrin et Roger,** Extrait des Comptes rendus de la Soc. de Biologie, séance du 2 juillet 1892.
19. **Colasanti,** Therapeut. Wochenschr. II. Jahrg. Nr. 1.
20. **Cramer,** Archiv f. Hygiene. Bd. 22. S. 167.
21. **Derselbe,** Archiv f. Hygiene. Bd. 28. S. 1.
22. **Delépine, Sheridan and Richmond,** Journal of pathology and bacteriology. Vol. 3 Nr. 2.
23. **Denys et Sluyts,** La Cellule, Tome X. 1. fasc.
24. **Deycke,** Centralbl. f. Bakteriologie und Parasitenk. Bd. 17. S. 241.
25. **Dieudonné,** Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 11. S. 508.

26. Dieudonné, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 11. S. 534.
27. Dönitz, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 20. S. 31.
28. Dräer, Centralbl. f. allgem. Gesundheitspflege. 1895. Bd. 14. S. 424.
28a. Dunbar, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 9. S. 379.
29. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1895. S. 137.
30. Derselbe, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 10. Anlagen 142.
31. Derselbe, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 21. S. 295.
32. von Dungern, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 20. S. 147.
33. Engel-Bey, Berliner klin. Wochenschr. 1896. S. 525.
34. Engels, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. Bd. 21. S. 81.
35. E. von Esmarch, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 7. S. 1.
36. Derselbe, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 12. S. 1.
37. Fawitzky, St. Petersburg. med. Wochenschr. 1895. R. L. 56.
38. Fedorolf, Wratsch 1895 16. 1084.
39. Fermi u. Salto, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. Bd. 19. S. 525.
40. Flügge, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 12. S. 218.
41. von Fodor, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. Bd. 17. S. 225.
42. Fokker, Deutsche med. Wochenschr. 1892. S. 1151.
43. C. Fränkel, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. 12. S. 262.
44. C. Fränkel u. Sobernheim, Hygienische Rundschau. 1894. S. 97.
45. Friedheim, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 12. S. 42.
46. Frosch, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 12. S. 173.
47. Gamaleïa, Semaine médicale. 1888. Nr. 34.
48. Giaxa, British med. journal. Febr. 1895.
49. de Giaxa, Annales de micrographie. Paris 1895.
50. Golowkow, Wratsch 1896. Nr. 7.
51. Gotschlich, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 20. S. 489.
52. Gotschlich u. Weigang, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 20. S. 376.
53. Grigoriew, Archiv f. Hygiene. Bd. 21. S. 142.
54. Grixoni, La Rif. med. 1895. Nr. 159—161.
55. Gruber, Münchener med. Wochenschr. 1895. S. 277.
56. Derselbe, Münchener med. Wochenschr, 1896. S. 206.
57. Derselbe, Wiener klin. Wochenschr. 1896. S. 183.
58. Gruber u. Durham, Münchener med. Wochenschr. 1896. S. 285.
59. Gruber u. Wiener, Archiv f. Hygiene. Bd. 15. S. 241.
60. de Haan u. Huysse, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. Bd. 15. S. 268.
61. Haffkine, British. med. journal. 1895. September 21.
62. Derselbe, British med. journal, December 21, 1895.
63. Derselbe, Münchener med. Wochenschr. 1895. S. 111.
64. Derselbe, Indian medical Gazette, Vol. XXX. 1895. Nr. 12. Dec.
65. Derselbe, Wiener medizinische Blätter. 1895. Nr. 52.
66. Derselbe, Report of the government of India. Thalker, Spin. & Co., Calcutta 1895.
67. Derselbe, Münchener med. Wochenschr. 1896. S. 23.
68. Hahn, Archiv f. Hygiene. Bd. 25. S. 105.
69. Hankin, British med. journal. 1895. August 31.
70. Derselbe, Cholera in indian cantonments and how to deal with it. Allahabad. 1895.
71. Derselbe, Annales de l'institut Pasteur. 1896. p. 175.
72. Derselbe, Hygienische Rundschau. 1896. S. 809
73. Derselbe. Annales de l'institut Pasteur. 1896. p. 511.
74 Heim, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 5. S. 294.
75. Henssen, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. Bd. 17. S. 401.
76. Herbert, The Lancet 1895. July 27.
77. Hesse, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 15. S. 17.
78. Derselbe, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 17. S. 238.

79. Hoeber, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. Bd. 17. S. 443.
80. Hueppe, Berliner klin. Wochenschr. 1891. S. 395.
81. Hugenschmidt, Annales de l'institut Pasteur. 1896. p. 545.
82. Johnston and McTaggart, British med. journal 1896. December 5. p. 1629.
83. Jorge, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. Bd. 19. S. 277.
84. Issaeff, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 16. S. 287.
85. Issaeff u. Ivanoff, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 17. S. 117.
86. Isaeff u. Kolle, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 18. S. 17.
87. Ivánoff, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 15. S. 434.
88. Kamen, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. Bd. 18. S. 417.
89. Karlinski, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. Bd. 17. S. 177.
90. Derselbe, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. Bd. 20. S. 150.
91. Kasansky, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. Bd. 17. S. 184.
92. Kaufmann, Deutsche med. Wochenschr. 1897. S. 15.
93. Kimmle, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 12. S. 123.
94. Klein, Annual Report of the Local Governement Board. 1894—1895.
95. Derselbe, Hygien. Rundschau. 1896. S. 753.
96. Klemperer, Berliner klin. Wochenschr. 1892. S. 969.
97. Derselbe, Zeitschr. f. klin Medizin. Bd. 25. H. 5 u. 6.
98. Körber, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 19. S. 161.
99. Kolle, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. Bd. 19. S. 97.
100. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1897. S. 4.
101. Kotlar, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. Bd. 17. S. 145.
102. Kübler, Münchener med. Wochenschr. 1895. S. 1172.
103. Kutscher, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 19. S. 461.
104. Derselbe, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 20. S. 46.
105. Derselbe, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. Bd. 18. S. 424.
106. Liebreich, Deutsche med. Wochenschr. 1895. Vereins-Beil. S. 42.
107. Likudi, Wratsch 1895. 16. S. 1055.
108. Lösener, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 12. S. 448.
109. Lunkewitsch, Wratsch 1895. 16. 9.
110. Maassen, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 12. S. 340.
111. Matthiolius, Archiv f. Hygiene. Bd. 23. S. 371.
112. Metchnikoff, Annales de l'institut Pasteur 1893. p. 562.
113. Derselbe, Annales de l'institut Pasteur. 1894. p. 529.
114. Derselbe, Annales de l'institut Pasteur. 1895. p. 433.
115. Derselbe, Roux et Taurelli-Salimbeni, Annales de l'institut Pasteur. 1896. S. 257.
116. Mesnil, Annales de l'linstitut Pasteur 1896. p. 369.
117. Müller, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. Bd. 17. S. 705.
118. Netter, Semaine médicale 1896. p. 1.
119. Neumann u. Orth, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 21. S. 363.
120. Nicolle, Annales de l'institut Pasteur. 1896. p. 86.
121. Nikolski, Wojenno medizinski journal. 1895. 73. Hygiene 49.
122. Nissen, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 6. S. 487.
123. Nuttall, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 4. S. 353.
124. Oehmichen, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 11. S. 275.
125 Palermo, Annali dell' Istituto d' igiene sperimentale di Roma. Vol. III. Nuova serie. Fasc. 4. p. 463.
126. Petri, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 7. S. 1.
127. von Pettenkofer, Münchener med. Wochenschr. 1895. S. 1073.
128. R. Pfeiffer, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 19. S. 75.
129. Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1895. S. 261.
130. Derselbe, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 20. S. 198.
131. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1896. S. 96.

132. R. Pfeiffer, Deutsche med. Wochenschr. 1896. S. 232.
133. Derselbe, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. Bd. 19. S. 593.
134. R. Pfeiffer u. Issaeff, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 17. S. 355.
135. R. Pfeiffer u. W. Kolle, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. Bd. 20. S. 129.
136. R. Pfeiffer u. Nocht, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 7. S. 259.
137. R. Pfeiffer u. B. Proskauer, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk Bd. 19. S. 191.
138. R. Pfeiffer u. Vagedes, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. Bd. 19. S. 385.
139. Pfuhl, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 22. S. 339.
140. Poehl, 68. Versammlung d. Gesellsch. deutscher Naturforscher u. Ärzte in Frankfurt a. M. 1896. Ref. Münchener med. Wochenschr. 1896. S. 927.
141. Powell, The Lancet 1896. July 18.
142. Quill, British med. journal. 1897. Nr. 1879. p. 50.
143. Ransom, Deutsche med. Wochenschr. 1895. S. 457.
144. Rappin, Observations bactériologiques sur l'épidémie cholérique de Nantes. 1892—1893. Paris. Henri Jouve. 1895.
145. Reincke, Deutsche med. Wochenschr. 1894. S. 795.
146. Reithoffer, Archiv f. Hygiene. Bd. 27. S. 350.
147. Rindfleisch, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 21. S. 247.
148. Rontaler, Archiv f. Hygiene. Bd. 22. S. 301.
149. Rosenbach, Deutsche med. Wochenschr. 1896. S. 659.
150. Roth, Deutsche Vierteljahresschr. f. öffentl. Gesundheitspflege. Bd. 27. S. 569.
151. Rowland, British med. journal. 1895. S. 1392.
152. Rumpel, Berliner klin. Wochenschr. 1895. S. 78.
153. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1895. Vereins-Beil. S. 125.
154. Salus, Archiv f. Hygiene. Bd. 19. S. 333.
155. Sanarelli, Annales de l'institut Pasteur. 1895. p. 129.
156. Schengelidse, Wojenno medizinski journal. 1897. 75. 548.
157. Schepilewsky, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. Bd. 19. S. 794.
158. Schoffer, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 11. S. 262.
159. Derselbe, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 11. S. 460.
160. Schrank, Zeitschr. d. allgem. österr. Apotheker-Vereines. 1895. Nr. 1.
161. Sclavo, Rivista d'igiene e sanità publica. 1892.
162. Semerád, Die Cholera in der Stadt Jungbunzlau und in dem Jungbunzlauer Bezirke. Prag 1895.
163. Simpson, Indian med. Gazette. Mai 1887.
164. Derselbe, British med. Journal. (Notiz in Berlin. klin. Wochenschr. 1895. S. 864.)
165. Sluyts, La Cellule. Tome X. 1. fasc.
166. Sobernheim, Hygien. Rundschau. 1895. S. 145.
167. Derselbe, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 20. S. 438.
168. Derselbe, Hygien. Rundschau 1896. S. 303.
169. Derselbe, Hygien. Rundschau 1896. S. 1145.
170. Stutzer, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. Bd. 19. S. 200.
171. Taurelli Salimbeni, Annales de l'institut Pasteur. 1897. p. 277.
172. Terni u. Galli, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 22. S. 209.
173. Vaillard et Lemoine, Annales de l'institut Pasteur. 1896. p. 481.
174 Walter, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 21. S. 421.
175. Warington, The chemical actions of some microorganisms. A report of experiments made in the Rothamsted laboratory. London 1888.
176. Wassermann, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 22. S. 263.
177. Weibel, Archiv f. Hygiene. Bd. 21. S. 22.
178. Weleminsky, Prager med. Wochenschr. 1895. Nr. 25.
179. Wernicke, Hygien. Rundschau. 1895. S. 736.
180. Wesbrook, Journal of path. and bact. Vol. 3. Nr. 4.
181. Derselbe, Hygien. Rundschau. 1896. S. 241.

182. Wiener, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. Bd. 19. S. 205.
183. Wilm, Archiv f. Hygiene. Bd. 23. S. 145.
184. Zia Bey, Annales de l'institut Pasteur. 1896. p. 334.
185. Zia-Effendi, Annales de l'institut Pasteur. 1896. p. 92.

1. Beobachtungen über die Verbreitungsweise der Cholera.

Nach der Auffassung R. Kochs ist der Mensch als der eigentliche Träger und Reproduzent des Cholera-Erregers anzusehen und zwar geben die von letzterem befallenen Personen ihn, wie man annimmt, ausschliesslich durch ihre Dejektionen von sich.

Nur wenn der Choleravibrio ohne vorher dem Eintrocknen unterlegen zu haben, in die Verdauungsorgane empfänglicher Personen gelangt, ist nach dem Stande unserer heutigen Kenntnisse die Möglichkeit einer Infektion gegeben. Hiernach kann die direkte Übertragung des Infektionsstoffes von Person zu Person nur dort vorkommen, wo ausserordentlich schmutzige und unhygienische Zustände herrschen. Da man gar nicht so selten findet, dass ganze Familien selbst zu Zeiten, wo eines der Mitglieder von der Cholera befallen ist, in einem Bette schlafen, wobei die Betten gelegentlich vollständig von Exkrementen durchtränkt sind, ohne dass ein grösserer Teil der Familie erkrankt, so muss man schliessen, dass die Empfänglichkeit für diese Art der direkten Übertragung nur bei einem gewissen Prozentsatz der Menschen vorhanden ist.

Dass die direkte Ansteckung von Person zu Person aber trotzdem häufig vorkommt, scheint aus folgenden Beobachtungen hervorzugehen: Körber (98) machte in Dorpat die Beobachtung, dass trotz ausgiebigster Gelegenheit zur direkten Infektion, Erkrankungen in der Regel ausblieben. Beim Ausbruch der Epidemie hatte er allerdings den Eindruck, als ob die Zahl derer, bei denen die Ansteckung in direkter Weise durch Berührung der frischen Fäces erfolgt war, bei weitem überwog. Amsterdamsky (1) verfolgte wie die Cholera durch Burnacken, ärmliche Arbeiter, von Ort zu Ort verschleppt wurde, und zwar erkrankten dabei hauptsächlich die Personen, welche bei der Pflege der Cholerakranken thätig zugegriffen hatten. Dagegen wurde ein Einfluss von Wasser und Luft auf die Verbreitung von ihm nicht beobachtet. Friedheim (45) beobachtete in Tolkemit eine Masseninfektion an Cholera, die seiner Auffassung nach lediglich durch Kontakt vermittelt sein konnte. Kimmle (93) führte Choleraerkrankungen auf direkte Berührung von Kranken und Toten zurück. Über Verschleppung der Cholera durch Schulkinder berichtete Frosch (46). Flügge (40) konstatierte in Schlesien in vielen Einzelfällen Verbreitung der Cholera durch direkte Ansteckung. Kübler (102) kam bei seinen Beobachtungen über die Cholera im Elbgebiet zu der Auffassung, dass die Übertragung der

Krankheit von Person zu Person eine der häufigsten und verbreitetsten war. Die citierten Autoren hatten eine direkte Kontaktwirkung im Auge. Unbestimmter lauten die Angaben einer Reihe anderer Forscher, die ebenfalls dem Personenverkehr eine grosse Rolle bei Verbreitung der Cholera zuschreiben.

Wenn man schon früher angenommen hatte, dass die Cholera sich ausserhalb ihres endemischen Gebietes hauptsächlich auf dem Wasserwege verbreitete, den Flussläufen folgte, so haben die Erfahrungen der letzten Cholera-Epidemien uns in dieser Auffassung ganz bedeutend bestärkt. Hauptsächlich waren es Anwohner von Flüssen, oder Personen, die auf Flüssen verkehrten, unter denen die Cholera grassierte. In sehr zahlreichen Fällen wurde auch die Infektion von Brunnen durch Choleradejektionen angenommen, von wo aus dann örtlich begrenzte Epidemien ihren Ausgangspunkt nahmen. Bis vor kurzem noch konnte gegen diese Beobachtungen der Einwand erhoben werden, dass es nicht gelungen wäre, den Choleraerreger in den Wässern nachzuweisen, welche die Cholera verbreitet haben sollten. Im Laufe der letzten Jahre ist es jedoch, wie wir sehen werden, mehrfach gelungen, diese Lücke auszufüllen. In betreff der hierher gehörenden epidemiologischen Beobachtungen muss ich mich darauf beschränken, auf die nachstehenden Autoren hinzuweisen, deren Arbeiten eine Fülle interessanter und lehrreicher Beispiele und zum grossen Teil unwiderleglicher Beweise dafür enthalten, dass das Wasser einen ganz eminenten Einfluss auf die Verbreitung der Cholera haben kann: v. Pettenkofer (127), Herbert (76), Hankin (69, 70, 73), Netter (118), Nicolle (120), Terni und Galli (172), Quill (142), Kaufmann (92), von Esmarch (36), Friedheim (45), Kimmle (93), Flügge (40), Frosch (46), Körber (98).

Fälle von Verschleppung der Cholera durch Wäsche und Kleidungsstücke beobachteten Kimmle und Flügge (l. l. c.).

Der Milch schreibt Hankin (70) nach eigenen Beobachtungen einen grossen Einfluss auf die Verbreitung der Cholera zu. Simpson (163) teilt ein sehr lehrreiches Beispiel in dieser Richtung mit, wonach von der Besatzung eines in Kalkutta eingelaufenen Schiffes 10 unter 11 Personen erkrankten, die frische Milch getrunken hatten, welche mittelst Boot an das Schiff herangebracht war und aus einem Hause stammte, wo Cholera herrschte. Ein anderweitiger Verkehr zwischen dem Schiffe und dem Lande hatte nicht stattgefunden.

Auch Austern wurden während der letztjährigen Epidemien als Verbreiter der Cholera angesehen (Delépine, Sheridan and Richmond [22]).

In Indien soll nach Hankin (70) gelegentlich der Genuss von Stachelbeeren zur Cholerainfektion geführt haben.

2. Disposition.

Der Befund von Choleravibrionen in den Stühlen solcher Personen, die keinerlei Erkrankungserscheinungen zeigten, weist mit Sicherheit darauf hin, dass ausser der Infektion eine gewisse Disposition erforderlich ist, um es zum Ausbruch der Erkrankung kommen zu lassen. Über das Wesen der individuellen Disposition weiss man zur Zeit noch sehr wenig. v. Fodor (41) gelangte auf Grund experimenteller Versuche in Bestätigung früherer ähnlicher Angaben anderer Autoren zu der Ansicht, dass der Alkalescenzgrad des Blutes von hoher Bedeutung dafür wäre. Körber (98) neigt nach seinen Beobachtungen zu der schon früher verbreiteten Auffassung, dass der Genuss sauren unverdaulichen Brotes, sowie reichlicher Kartoffeln, ebenso wie starker Wassergenuss die individuelle Disposition für Cholera vergrössere.

Flügge (40) nimmt eine vererbte oder gemeinsam erworbene Familiendisposition für Cholera an, ähnlich wie Eigenbrodt, das für die Diphtherie that. Ohne dieselbe blieben ihm manche Beobachtungen über die Verbreitungsweise der Cholera völlig unerklärlich. Buttersack (16) weist auf die Bedeutung von Depressionszuständen und anderer psychischer Momente auf den Ausbruch der Choleraerkrankung hin und meint, dass sich solche Thatsachen nur durch den Einfluss höherer psychischer Centren des Nervensystems erklären lassen. In Konstantinopel erkrankten nach Nicolle (120) zu einer bestimmten Zeit hauptsächlich die Angehörigen der griechischen Kirche. Dieselben waren wegen der für sie herrschenden Fastenzeit auf den ausschliesslichen Genuss von Pflanzenkost angewiesen. Fermi und Salto (39) unterwarfen die Frage, weshalb die Choleravibrionen gerade im menschlichen Darm zu gedeihen vermöchten, nicht aber im tierischen, einer eingehenden Erörterung, wobei sie ihr Augenmerk hauptsächlich auf die Reaktion und den Charakter des Darminhaltes, die Darmatmosphäre, die Darmflora und die Darmschleimhaut richteten. Darauf, dass im Gegensatz zu der früher verbreiteten Annahme gerade das jugendliche Alter zur Choleraerkrankung disponiert ist, haben Schoffer (159) und einige andere Autoren neuerdings hingewiesen.

Nebenbei mag erwähnt sein, dass Pöhl (140) glaubt imstande zu sein, durch Harnanalyse nachzuweisen, ob Prädisposition für Cholera vorhanden sei oder nicht.

Die Bedeutung der örtlichen und zeitlichen Disposition für den Ausbruch der Cholera hat Semerád (162) kürzlich wieder betont. Er gelangt, trotz aller entgegenstehenden Ansichten, zu der Überzeugung, dass die Cholera an den Häusern hafte, und dass man diese verlassen solle, sobald die Cholera ausgebrochen ist. Flügge (40) und Matthiolius (111) gelangten dagegen in Übereinstimmung mit den meisten Autoren zu der Ansicht, dass die Häuser bei der Verbreitung der Cholera eine Rolle höchstens dann spielen

können, wenn dort die Menschen dcht gedrängt und in unsauberen Verhältnissen wohnen.

Die eben besprochenen Beobachtungen, welche aus den letztjährigen Choleraepidemien stammen, haben fast durchweg die Richtigkeit der Auffassungen ergeben, welche man sich im Laufe der letzten zehn Jahre ziemlich allgemein über die Verbreitungsweise der Cholera gebildet hatte.

3. Aetiologische Bedeutung des Choleravibrio.

Während R. Koch und z. Z. wohl auch die meisten übrigen Forscher der Auffassung sind, dass bei vorhandener individueller Disposition der Choleravibrio allein die Choleraerkrankung auszulösen vermag, haben mehrere Autoren auch neuerdings noch die Ansicht vertreten, dass hierzu noch weitere Vorbedingungen erforderlich wären. Es wurde bereits erwähnt (I. Jahrgang S. 848), dass Buchner und Nencki ausser dem Choleravibrio noch einen zweiten Keim zur Auslösung der Erkrankung erforderlich hielten und dass Metchnikoff die Mitwirkung begünstigender oder hemmender Bakterien annimmt. Inzwischen hat Rumpel (152) ähnlich wie bereits Gruber, Hueppe und andere Autoren sich für die Hypothese ausgesprochen, dass die Virulenzschwankung des Choleravibrio auf den Ausbruch oder das Ausbleiben von Epidemien von Einfluss wäre. Er glaubt, dass im Jahre 1893 seitens der Hamburger Bevölkerung viele Choleravibrionen genossen worden wären, die aber, weil eine Epidemie nicht ausbrach, wie er annimmt, avirulent gewesen sein müssen. Gruber (55) rechnet im Anschluss an die erwähnten diblastischen Auffassungen mit der Möglichkeit, dass der spezifische Keim von Indien eingeschleppt würde, während der Choleravibrio hier bei uns zu Hause wäre. Liebreich (106) und Rosenbach (149) gehen noch weiter, indem ersterer erklärt, der Choleravibrio sei ein Nosoparasit. Er begründet das unter anderem mit dem Hinweis auf den Verlauf der Selbstinfektion v. Pettenkofers und mit der Thatsache, dass Laboratoriumscholera noch nie Anlass zu einer Epidemie gegeben hätte. Rosenbach erklärt den Choleravibrio für einen accidentiellen Ektositen und will ihm nicht einmal die Rolle eines Nosoparasiten zuerkennen.

Eines der Hauptbeweismittel für die Annahme der ätiologischen Bedeutung des Choleravibrio war neben der weiter unten zu besprechenden spezifischen Pathogenität das konstante Vorkommen desselben in dem Darmtraktus und den Dejektionen der Erkrankten. Diese Thatsache ist nun im Laufe der letzten Epidemien tausendfach bestätigt worden, und man hat allseitig zugegeben, dass der möglichst frühzeitige Nachweis des Choleravibrio, ebenso wie der Nachweis desselben bei vereinzelten Fällen, die gegen Ende der Epidemien vorkommen, als eines der wichtigsten Hülfsmittel bei der Bekämpfung der Cholera anzusehen ist. Allerdings haben auch in den letzten

Jahren einige Autoren (Engel-Bay [33], Kaufmann [92]) erklärt, dass bei klinisch und epidemiologisch sicheren Cholerafällen manchmal der Vibrio nicht nachweisbar gewesen wäre. Diese noch ungenügend erklärten negativen Befunde, die sich mit einigen im ersten Jahrgange (S. 827) erwähnten decken, stellen so verschwindende Ausnahmen dar, dass sie weder für den allgemeinen Wert der bakteriologischen Choleradiagnose noch für die Frage über die Konstanz des Vorkommens des Kochschen Vibrio bei der Cholera asiatica von Bedeutung sind. Bei gesunden Personen und bei fremden Krankheiten, wo die Untersuchungen jetzt auch schon nach Tausenden zählen, haben sich Choleravibrionen nur gefunden in Fällen, wo die Betreffenden der Choleraiufektion ausgesetzt gewesen waren, sodass auch diese Befunde eine wichtige Bestätigung der ätiologischen Bedeutung des Choleravibrio bilden. Zu den früher besprochenen ersten Befunden (I. Jahrgang S. 832) von Dunbar und Rumpel sind inzwischen noch Mitteilungen hinzugekommen von Metchnikoff (112), Ivánoff (87) (Befund von Choleravibrionen in dem Stuhle eines Typhösen), Roth (150), v. Esmarch (36) und Friedheim (45).

Im ganzen handelt es sich hier bereits um weit mehr als 100 gesunde Personen, hauptsächlich sogenannte Observanden, d. h. Leute, deren Fäces untersucht wurden, weil sie in denselben Häusern oder Schiffen etc. wohnten, wo Erkrankungen vorgekommen waren.

Betreffend die Dauer des Vorkommens des Choleravibrio in Cholerastühlen, worüber eine Reihe der schon in dem ersten Jahrgang (S. 833) aufgeführten Arbeiten handelten, ist noch auf die Beobachtungen von Kimmle (93) und Friedheim (45) hinzuweisen, die Choleravibrionen am 23. bezw. 22. Tage nach der Erkrankung noch in den Fäces fanden. Kolle hatte sie bekanntlich sogar nach 48 Tagen noch gefunden.

Während man früher angenommen hatte, dass die Vibrionen in den ausserhalb des Körpers aufbewahrten Stühlen schon sehr bald zu Grunde gingen, haben mehrere Autoren nachgewiesen, dass sie sich gelegentlich bis zu reichlich fünf Monaten darin lebensfähig halten konnten (I. Jahrgang S. 833). Die allgemeine Auffassung geht aber zur Zeit trotzdem dahin, dass es sich hier um Ausnahmen handelte. An neueren Untersuchungen in dieser Richtung sind zu nennen diejenigen von Zia Bey (184), welcher Stühle untersuchte, die 3—22 Monate alt waren, in keinem aber entwickelungsfähige Choleravibrionen fand.

In Erbrochenem will Rappin (144) mehrfach Choleravibrionen gefunden haben, während sie vor ihm bekanntlich die meisten Autoren darin vermisst hatten.

Hugenschmidt (81) stellte mit negativem Ergebnisse experimentelle Untersuchungen darüber an, ob im Speichel, in dem bekanntlich Choleravibrionen noch nicht gefunden wurden, bakterieide Wirkungen nachweisbar wären.

Eine Beziehung der Zahl der Choleravibrionen zur Schwere der Erkrankung konnte bislang nicht immer nachgewiesen werden. Gotschlich (51) hat bei schweren Cholerafällen niemals spärliche Vibrionen gefunden, vielmehr nur bei sogenannten Observanden, die keine Krankheitserscheinungen zeigten.

4. Morphologisches, kulturelles und chemisch-physiologisches Verhalten der Choleravibrionen.

Die Schwierigkeit der bakteriologischen Differentialdiagnose, sowie die Bemühungen elektive Nährböden für die Isolierung der Choleravibrionen zu finden, haben vorwiegend zu weiteren Studien über obige Fragen Anregung gegeben.

Betreffend die näheren Strukturverhältnisse der Choleravibrionen hat Babes (3) im Anschluss an frühere Veröffentlichungen behauptet, sie seien von einer Kapsel umgeben, die wiederum von einer Membran eingeschlossen sei, welche gelegentlich durch Aufquellung abnorme Formen vortäusche. Die hellen Stellen, die sich gelegentlich in Choleravibrionen zeigen, wurden kürzlich von Rappin (144) wiederum als Sporen gedeutet, obgleich sie gegen Eintrocknen nicht besonders widerstandsfähig sind und sich auch der Färbung gegenüber nicht wie die bekannten Sporen verhalten. Während man allgemein die Ansicht vertreten findet, dass die Choleravibrionen eine oder auch wohl zwei Geisseln an einem Ende besässen, meint Rappin in der eben genannten Arbeit, dass die Choleravibrionen an beiden Enden mit mehreren Geisseln ausgestattet seien.

Die Form des Choleravibrio ist bekanntlich immer als sehr charakteristisch angesehen worden. Die letzten Jahre haben uns jedoch mit einer Reihe von Fällen bekannt gemacht, in denen die Choleravibrionen infolge schädigender Einflüsse eine durchaus atypische Gestalt angenommen hatten. Dass die Cholerakulturen ihr Vermögen Gelatine zu verflüssigen ganz verlieren können, hatte man an lange fortgezüchteten Stämmen schon lange beobachtet. Kamen (88) fand in der Bukowina bei vier Cholerafällen Kulturen, welche die Gelatine zeitweilig gar nicht verflüssigten, dann wieder plötzlich eine intensive Verflüssigung bewirkten. Klein (95) verimpfte echte Cholerakulturen in nicht steriles Meerwasser, welches Vibrionen nicht enthielt. Die daraus wieder isolierten Vibrionen zeigten untereinander so grosse Verschiedenheiten, dass er sie verschiedene Varietäten nannte. Durch Zusammenimpfung mit fadenartigen Bakterien, die gelbe Kolonien bildeten, konnte er Kulturen erhalten, die so weit von echten Choleravibrionen abwichen, dass Klein sie als eine permanente Varietät auffasste.

Delépine, Sheridan und Richmond (22) isolierten in Manchester aus den Dejektionen von Cholerakranken Vibrionen, welche die Gelatine wie

Finkler-Prior-Vibrionen verflüssigten. Auch Fawitzky (37) und Zia-Effendi (185) beschrieben atypische Choleravibrionen. Durch Züchtung auf mit Lithiumchlorid versetzten Nährböden konnte Fedorolf (38) atypische Vibrionen erhalten. Bekanntlich hat die Zusammensetzung des Nährbodens einen grossen Einfluss auf die Art des Wachstums nicht allein der Choleravibrionen, sondern auch anderer Bakterien und man wird nicht fehlgehen, wenn man einen Teil der hier in Betracht kommenden Befunde auf abnorme Zusammensetzung der verwendeten Nährböden zurückführt. Andererseits ist nicht zu leugnen, dass, namentlich im Anfang und am Ende von Choleraepidemien, sich gelegentlich atypische Kulturen in den Dejektionen der Erkrankten finden.

Wie bereits dargelegt wurde (I. Jahrgang S. 823), bringen manche Cholerastämme Milch zur Gerinnung, während andere das nicht thun. Man hat die Eigenschaft der Milchgerinnung der Choleravibrionen diagnostisch zu verwerten gesucht (Klemperer [97]). Die Frage, ob diese Koagulation auf Säurebildung zurückzuführen wäre (de Haan und Huysse [60]) oder als eine Enzyimwirkung (Warington [175], Sclavo [161], Fokker [42]) aufzufassen sei, ist nach neueren Versuchen von Schoffer (158) dahin zu beantworten, dass unter Umständen die Wirkung eines koagulierenden Fermentes vorliegt, das eine Verwandtschaft zu dem Labferment des Säugetiermagens zeigt.

Manche Cholerakulturen haben das Vermögen in Milch oder auch in einfacher kalkhaltiger Kaseïnlösung eine Substanz zu erzeugen, mittelst derer Milch ohne weitere Säuerung zum Gerinnen gebracht werden kann.

Nach den Beobachtungen von de Haan und Huysse muss man jedoch andererseits annehmen, dass auch Cholerastämme vorkommen, welche die Milch durch Säurebildung zur Gerinnung bringen.

Die verhältnismässig reichhaltige Litteratur über Choleraeikulturen (I. Jahrg. S. 851), die ihren Ausgangspunkt in der Annahme fand, dass das weiter unten zu besprechende Choleragift in Eiern besonders stark gebildet würde, hat inzwischen eine noch weitere Vermehrung erfahren. Versuche in differential-diagnostischer Richtung hat Grigoriew (53) mit Eikulturen angestellt.

Die Frage, ob Choleravibrionen in Eiern Schwefelwasserstoff entwickeln, hat Bonhoff (9) wieder aufgenommen, und zwar hält er die Beurteilung der Frage, ob der sich in manchen Eiern findende H_2S-Gehalt durch die Choleravibrionen verursacht sei, für sehr schwierig. Dönitz (27) fand bei seinen Untersuchungen in Eiern, die Reinkulturen von Choleravibrionen enthielten, niemals H_2S und zwar auch nicht bei den Kulturen, die nach Hammerl H_2S in Eiern bilden sollten. Wilm (183) konstatierte, dass Choleravibrionen durch die unverletzte Eierschale hindurch in das Innere des Eies einzudringen vermögen. Die auf solche Weise infizierten Eier waren nach fünf

Tagen trübe und rochen nach H_2S. Das Eindringen der Choleravibrionen durch die unverletzte Eierschale wurde durch Golowkow (50) bestätigt.

Deycke (24) hat den schon früher erwähnten Alkalialbuminat-Nährboden (Jahrgang I S. 820) inzwischen praktisch verwerten können und namentlich bei Anwendung eines Gemisches von Agar und Gelatine schon nach 4 bis 5 Stunden charakteristische Cholerakolonien nachzuweisen vermocht. Nicht allein die hohe Alkalescenz des von ihm verwendeten Nährbodens, sondern auch speziell das Alkalialbuminat soll die Entwickelung fremder Bakterien im Vergleiche zu den Choleravibrionen hemmen. Deycke weist auf die eventuelle vorteilhafte Verwendung einer Alkalialbuminatlösung für die Vorkultur hin.

Nährböden, die einen Zusatz kalt bereiteten Pankreasextraktes oder eines ebenso bereiteten Nierenextraktes erhalten haben, hemmen nach Kotlar (101) und Henssen (75) das Wachstum der Choleravibrionen.

Ein Zusatz von Meerwasser zu den Nährböden führt zu degenerativen Erscheinungen und Abnahme der Virulenz der Choleravibrionen. Dabei sollen die Alkalisalze des Meerwassers keine Rolle spielen. (Candido e Lenti [17]).

Das Wachstum der Choleravibrionen auf Bierwürze-Nährboden hat Schengelidse (156) studiert.

Wie bereits früher dargelegt (I. Jahrgang S. 821) wird die Entwickelung der Choleravibrionen durch einen relativ hohen Alkalescenzgrad begünstigt, während sie auf neutralen oder leicht sauren Nährböden manchmal vollständig ausbleibt. Delépine, Sheridan und Richmond (22) konnten jedoch Cholerakulturen sogar an ein Wachstum auf sauren Nährböden allmählich gewöhnen.

Dass Choleravibrionen in eiweissfreien Nährböden zu wachsen vermögen, haben mehrere Forscher festgestellt (I. Jahrgang S. 834). Cramer (20, 21) der bekanntlich höchst interessante Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung der Choleravibrionen, sowie anderer Bakterien bekannt gegeben hat, wies nach, dass das Wachstum auf eiweissfreien Nährböden einen nachweisbaren Einfluss auf die Zusammensetzung der Choleravibrionen ausübt. Frisch isolierte Kulturen sollen übrigens auf eiweissfreien Nährböden schlechter wachsen, als ältere Kulturen. Cramer fand des weiteren, dass Choleravibrionen die Aschenbestandteile des Nährmaterials schlechter ausnutzen, als die organischen Substanzen. An bestimmten ihnen zusagenden Substanzen reichern sie sich an, wie z. B. an Chlor, Phosphorsäure und Schwefelsäure. Am besten nutzen sie den Nährboden bei Kontakt mit Luft aus. Cramer nimmt eine direkte Gasatmung seitens der Choleravibrionen an. Über diese Frage hat auch Hesse (77) sehr interessante experimentelle Beobachtungen publiziert. Bestimmungen über den Stickstoffwechsel der Choleravibrionen hat de Giaxa (49) ausgeführt. Über

Skatol- und Indol-, Buttersäure-, Essigsäure- und Nitritbildung, sowie Säurezersetzung seitens der Choleravibrionen haben Rontaler (148), Dieudonné (25), Lunkewitsch (109) und Maassen (110), Untersuchungen angestellt.

Während die Nitrosoindolreaktion bislang nur bei choleraähnlichen Vibrionen, soweit mir bekannt aber noch niemals bei anderen Bakterien gefunden war, hat Kamen (88) nunmehr auch eine Proteusart isoliert, welche diese Reaktion gab. Klein (95) fand bei seinen schon erwähnten Untersuchungen, dass die in Meerwasser gezüchteten Choleravibrionen allmählich die Rotreaktion verloren. Diesen Befund kann Verfasser auf Grund eigener Versuche bestätigen. Selbst bei monatelanger Beobachtung und vielfacher Umzüchtung trat die einmal verlorene Rotreaktion nicht wieder auf.

Die Eigenschaft, zu phosphorescieren, welche bislang bei Hunderten in dieser Richtung untersuchten Cholerakulturen niemals beobachtet wurde, will Rumpel (152) zwei echten Cholerakulturen angezüchtet haben. Dunbar (29) führt diese Beobachtungen nach eigenen Nachuntersuchungen auf Versuchsfehler zurück. Kutscher (105) ist nach seinen Beobachtungen der Auffassung, dass die phosphorescierenden Vibrionen diese Eigenschaft konstant aufweisen. Diese Auffassung dürfte, nachdem Pfeiffer (129) die Inkonstanz in Bestätigung der Beobachtungen des Verfassers ebenfalls festgestellt hat, als irrtümlich anzusehen sein. Weleminsky (178) hat gefunden, dass die Phosphorescenz durch die Gegenwart von Zucker verhindert wird, und dass sie ebenso in einer Wasserstoffatmosphäre nicht auftritt. Er hält die Phosphorescenz lediglich für ein Zeichen erhöhten Sauerstoffbedürfnisses. Taubenblut soll die Phosphorescenz in hervorragender Weise steigern.

5. Widerstandsfähigkeit der Choleravibrionen gegen schädigende Einflüsse.

Die Thatsache, dass Choloravibrionen gegen Kälteeinwirkung sehr widerstandsfähig sind (I. Jahrgang S. (839) hat Kasansky (91) durch eingehende Untersuchungen bestätigt gefunden. Temperaturen bis zu —31,8 ° C. töteten seine Kulturen nicht ab. Auch bis zu 12 maliges Gefrieren und Wiederauftauen bewirkte das nicht. Interessant ist es auch, dass seine Kulturen 4 Monate lang einer Kälte, die zwischen —6 ° und —31,8 ° C. schwankte, ohne Schaden zu erleiden, überstanden, welche Beobachtungen eine wesentliche Erweiterung unserer Kenntnisse in dieser Richtung bedeuten, indem nach den bisherigen Untersuchungen eine so weit gehende Widerstandsfähigkeit gegen Kälte nicht anzunehmen war.

Palermo (125) fand, dass Choleravibrionen dem direkten Sonnenlicht ausgesetzt, aber beständig gekühlt, nicht absterben, jedoch ihre Beweglichkeit (innerhalb 6 bis 7 Stunden) und ihre Virulenz für Meerschweinchen

(innerhalb 3 bis 4 Stunden) verloren. Je verdünnter das Nährmedium war, um so schneller erfolgte die Beeinflussung. Wesbrook (181) fand, dass das Sonnenlicht eine Abtötung der Choleravibrionen nur bei Zutritt von Luft bewirkt, bei Ausschluss der Luft dagegen das Wachstum fördert.

Dass die Choleravibrionen trotz ihrer Empfindlichkeit gegen Eintrocknen auf anscheinend trockenem Material sehr lange leben können, wurde schon nachgewiesen (I. Jahrgang S. 837). Eine Ergänzung haben diese Beobachtungen durch Karlinsky (89) gefunden, der seine Versuche möglichst den natürlichen Verhältnissen nachahmte, unter anderem z. B. nachwies, dass mit Cholerafäces beschmutzte Stoffproben, die in einer verschlossenen Kiste aufbewahrt wurden, noch nach 217 Tagen entwickelungsfähige Choleravibrionen enthielten. Sobald er dieselben Proben erst an der Luft trocknete, ehe er sie in die Kiste verbrachte, so gelang der Nachweis nur bis zum 36. Tage. Nikolski (121) konnte dagegen auf Wollstoffproben, die mit Cholera-Reinkulturen infiziert, unter einer Glasglocke vor Sonnenlicht geschützt aufbewahrt waren, schon nach 2 bis 4 Tagen entwickelungsfähige Choleravibrionen nicht mehr nachweisen.

Während diese Art der Widerstandsfähigkeit insofern für die Frage über die ätiologische Bedeutung der Choleravibrionen in Betracht kommt, als das Bedürfnis vorliegt, die epidemiologischen Beobachtungen zu erklären, gehört die Frage der Widerstandsfähigkeit der Choleravibrionen gegen chemische Desinfektionsmittel in das Gebiet der Bekämpfung der Cholera. Ich darf mich deshalb hier darauf beschränken, die folgenden Arbeiten, die sich neuerdings mit dieser Frage beschäftigt haben, nur namentlich aufzuführen: Kohlensäure: Dräer (28), Seife: Beyer (7) und Reithoffer (146), Formalin: Oehmichen (124), Dieudonné (26), Schepilewsky (157), Walter (174), Pfuhl (139) und Vaillard und Lemoine (173), Kalk: Bayer (7), Rhodanate: Müller (117), Euphorine: Colasanti (19), Uransalze: Likudi (107), Chlorlithium: Fedoroff (38), Chrysoidin: Blachstein (8).

6. Saprophytisches Verhalten der Choleravibrionen.

Unsere Kenntnisse über das Fortkommen der Choleravibrionen in Wasser, welches angesichts der grossen Bedeutung dieses Mediums für die Verbreitung der Cholera das grösste Interesse beansprucht, sind durch zahlreiche in Ergänzung früherer Untersuchungen (I. Jahrgang, S. 839) ausgeführte Experimente nicht wesentlich gefördert worden. Beobachtungen wie diejenigen von Örgel, dass nämlich die Choleravibrionen unter Umständen in nicht sterilem, stark bakterienhaltigen Wasser annähernd ein Jahr entwickelungsfähig bleiben und sich zeitweilig stark vermehren können, sind inzwischen nicht wieder gemacht worden. Doch enthalten die nachstehend

aufgeführten Arbeiten einige Anhaltspunkte darüber, welche Substanzen, die von Natur im Wasser vorkommen, fördernd für die Entwickelung der Choleravibrionen sind. Auch scheint der Nachweis geführt zu sein, dass in manchen Gewässern, so z. B. in dem Wasser des Ganges und des Jumnaflusses die Choleravibrionen innerhalb sehr kurzer Zeit absterben. Höber (79), Wernicke (179), Arens (2), Hankin (71, 73), Klein (94, 95), Stutzer (170), Giaxa (48) und Dräer (28).

Die Frage über das Fortkommen der Choleravibrionen im Erdboden beansprucht mit Rücksicht auf den Einfluss, der diesem mancherseits auf die Verbreitung der Cholera zugeschrieben wurde ebenfalls ein gewisses Interesse. Experimentell haben sich Lösener (108) und Stutzer (170) mit dieser Frage beschäftigt. Allerdings handelte es sich bei ersterem um mit Cholerareinkulturen infizierte Schweinekadaver, die vergraben wurden. Bei der nach 21 bezw 28 Tagen erfolgten Aufgrabung waren in zwei Versuchen noch entwickelungsfähige Choleravibrionen nachweisbar. In vier anderen Versuchen (Aufgrabung 11, 21, 28 und 42 Tage nach der Infektion) wurden Choleravibrionen nicht mehr gefunden. Auch in dem umgebenden Erdreich wurde mit negativem Erfolge auf Choleravibrionen gefahndet. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit denen von Dunbar (30), der bei Aufgrabung von Choleraleichen 3 bis 7 Monate nach der Beerdigung ebenfalls in keinem Falle Choleravibrionen nachweisen konnte, ebenso mit den experimentellen Versuchen von Petri (126) und von von Esmarch (36), welche bei vergrabenen Meerschweinchen nur bis zum 19. bezw. 5. Tage Choleravibrionen nachzuweisen vermochten.

In reinen mit Choleravibrionen infizierten Erdproben konnte Stutzer (170) nach sechs Tagen erstere noch nachweisen, später nicht mehr. In Bodenproben, die mit Kanaljauche infiziert waren. gelang der Nachweis schon nach zwei Tagen nicht mehr. Auch wurden Kanalwässer teils mit, teils ohne Fäkalien untersucht und gefunden, dass die Choleravibrionen nach relativ kurzer Zeit abgestorben waren. Stutzer führt dieses auf die Anwesenheit fremder Bakterien zurück.

In Ergänzung der früher besprochenen Untersuchungen über das Verhalten der Choleravibrionen auf Nahrungsmitteln (I. Jahrgang, Bd. I, S. 835) hat Schrank (160) Versuche ausgeführt über deren Lebensfähigkeit auf Fleisch, Gemüsen etc. mit ähnlichen Ergebnissen, wie sie andere Forscher vor ihm hatten. In der Milch meint er, sterben die Choleravibrionen nicht, wie Weigmann und Zirn angenommen hatten, durch den Einfluss der Säuren ab, sondern durch denjenigen der fremden Bakterien. Hesse (78) hatte gefunden, dass Choleravibrionen in normaler Milch innerhab 12 Stunden abgestorben waren und daraus gefolgert, man könnte rohe Milch gegen Cholera prophylaktisch verwenden. Gegen diesen Vorschlag wendet sich Basenau (4), der Choleravibrionen 38 Stunden nach der In-

fektion noch lebensfähig aus der Milch gewinnen konnte. Selbst in stark verunreinigter bei 37° C. aufbewahrter Milch konnte er sie annähernd so lange nachweisen, nachdem die Milch bereits koaguliert war.

Das Verhalten der Choleravibrionen in Butter, das früher schon Heim (74) zum Gegenstand von Untersuchungen gemacht hatte, hat Rowland (151) neuerdings studiert, wobei er die in Butterproben eingeimpften Choleravibrionen nach sechs Tagen noch lebend vorfand, später nicht mehr.

7. Pathogenität und Virulenz der Choleravibrionen, Choleragift.

Bei den Versuchen betreffend die Pathogenität der Choleravibrionen hatte man anfangs vornehmlich den Zweck im Auge, die ätiologische Bedeutung des Choleravibrio zu beweisen oder zu widerlegen. Man ging hierbei schliesslich so weit, Infektionen an Menschen anzustellen (Bd. I., S. 855). Nachdem jedoch eine tödlich verlaufende Laboratoriums-Choleraerkrankung vorgekommen ist (145), darf man hoffen, dass von solchen Experimenten in Zukunft abgesehen wird. Seit die ätiologische Bedeutung des Choleravibrio allgemein anerkannt ist, sucht man nach Tieren, die für die Choleraerkrankung ebenso disponiert sind, wie der Mensch, hauptsächlich deshalb, um ein Versuchsobjekt zu gewinnen, an dem sich der Effekt der noch zu besprechenden Immunisierung möglichst einwandsfrei, nämlich gegenüber einer Verfütterungscholera, beobachten liesse. Im Anschluss an die Beobachtungen Sabolotnys (I. S. 855), dass das Ziesel für die Cholerainfektion vom Darmtraktus aus annähernd ebenso disponiert ist, wie der Mensch, hat Metchnikoff (113) Fütterungsversuche mit positivem Erfolge an saugenden Kaninchen vorgenommen. Dabei bediente er sich der Mitwirkung seiner schon besprochenen begünstigenden Kulturen (I. S. 849). Schoffer (159) konnte denselben Effekt bei sehr jungen Kaninchen durch Choleravibrionen allein ohne die Mitwirkung fremder Bakterien erzielen, und zwar gelang es ihm, in Bestätigung der Beobachtungen Metchnikoffs nachzuweisen, dass nicht infizierte Tiere von den erkrankten angesteckt wurden. Die Hoffnung, welche man auf diese Versuche gesetzt hatte, eine Unterscheidung der Choleravibrionen von choleraähnlichen zu ermöglichen, ist nach Versuchen, die Herr Dr. Vogel an unserem Institut ausgeführt hat, aussichtslos, denn es giebt auch andere Vibrionen, die ebenso wirken. Ältere Kaninchen waren dieser Infektionsart nicht zugänglich, woraus sich ergiebt, dass auch bei Kaninchen das jugendliche Alter am empfänglichsten ist für die Cholerainfektion per os.

Wiener (182) hat an neugeborenen Katzen ähnliche Versuche mit gleich gutem Erfolge angestellt. Er beobachtete sogar den Übertritt der Vibrionen von dem Darmtraktus aus in den Blutkreislauf und in die inneren Organe. Bei jungen Hunden ebenso wie Katzen konnte Karlinski (89) durch Verfütterung infizierter Milch ebenfalls tödlich verlaufende Infektion

erzielen. Seine Versuche datieren, obgleich später veröffentlicht, schon weiter zurück, als diejenigen von Metchnikoff. Auch bei Hausmäusen konnte er tödlich verlaufende Fütterungsinfektionen mit Cholera nachweisen, nicht aber bei Feldmäusen oder weissen Mäusen. Zu den letzterwähnten Versuchen hatte Karlinski eine atypische Kultur verwendet, die er von Kamen erhalten hatte, welcher sie auch schon zu ähnlichen Versuchen mit Erfolg verwendet hatte. Karlinski meint, dass nur gewisse Cholerarassen eine tödliche Cholerainfektion per os bei Mäusen auszulösen vermöchten. Denys und Sluyts (23) stellten an 40 Hunden Versuche mit Choleratoxin an, wobei sie fanden, dass die Vergiftung per os nicht gelingt (es waren ältere Hunde, als Karlinski sie benutzt hatte). Sie meinen auf Grund ihrer negativen Erfolge, dass normalerweise der Choleravibrio in die Leber und in die Bauchspeicheldrüse hineinwachse und dort sein Gift produziere, welches die Darmwand a tergo angreife.

Die Frage, ob der Choleravibrio pathogen für Tauben sei, ist viel umstritten worden und zwar wohl hauptsächlich aus dem Grunde, weil der Begriff pathogen verschieden aufgefasst wurde. Mit grossen Dosen von abgetöteten oder lebenden Choleravibrionen kann man Tauben töten, wie alle Forscher zugeben. Salus (154), Hueppe (80) und Rumpel (152) gingen von der Ansicht aus, Pfeiffer hätte behauptet, dass die Tauben überhaupt auf Cholerakulturen gar nicht reagierten, während er zusammen mit Nocht (136) nur festgestellt hatte, dass im Gegensatz zum Vibrio Metchnikoff, der eine Septikämie, also eine echte Infektion bei Tauben auszulösen vermag, der Choleravibrio dazu nicht imstande wäre. Rindfleisch (147) bestätigte diese Auffassung durch den Nachweis, dass selbst Choleravibrionen, die zu einer sehr hohen Virulenz gegen Meerschweinchen herangezüchtet waren, nur bei Anwendung sehr grosser Kulturmengen Tauben zu töten vermochten. Er hält deshalb die Auffassung von Gamaleïa (47), Salus (154), Weibel (177) und Rumpel (152) für irrig. Fawitzky (37) meinte neuerdings wieder, einige der von ihm beobachteten Cholerastämme seien Tauben gegenüber infektiös gewesen.

Gruber (55) hat kürzlich von neuem die Behauptung aufgestellt, dass es sich bei der Cholera um eine echte Infektion handle, nicht aber um eine Intoxikation. Das ergäbe sich schon daraus, meint er, dass die immunisierten Tiere nicht giftfest, sondern nur infektionsfest seien. Durch eigene Untersuchungen glaubte er festgestellt zu haben, dass die Leiber der Choleravibrionen nicht giftig seien. Es giebt nach seiner Ansicht, überhaupt keine giftigen Bakterienleiber. Auch Sobernheim (167) glaubt, dass es sich bei der Cholera mehr um eine Infektion, als um eine Intoxikation handle. Bei den hier in Betracht kommenden Versuchen ist die Veränderlichkeit der Virulenz zu berücksichtigen. Dass nämlich die sogenannte Dosis letalis minima lebender Kulturen nicht an und für sich genügend Gift enthält und dass

zunächst eine gewisse Vermehrung und weitere Giftbildung im Körper erforderlich sei, meinte auch Pfeiffer, der streng den von Koch zuerst eingenommenen Standpunkt vertritt, dass die Cholera ein durch die Choleravibrionen bewirkter Vergiftungsprozess sei. Um diese Vergiftung bei Tieren herbeizuführen, muss man bei Anwendung avirulenter Kulturen, d. h. solcher, die im Tierkörper sofort zu Grunde gehen, grössere Dosen benutzen, als von virulenten Kulturen, die sich im Tierkörper vermehren und demnach dort mehr Gift bilden. Der Nichtbeobachtung dieser Punkte liegt ohne Zweifel eine Reihe von Widersprüchen zu Grunde, die während der verflossenen Jahre aufgetreten sind.

Die Thatsache, dass die Choleravibrionen ihre Virulenz so gut wie ganz verlieren können, ist bereits durch sehr zahlreiche Autoren konstatiert, so dass es einer Erörterung der neueren Beiträge in dieser Richtung nicht bedarf. Für die schwierige Frage, wie man die Kulturen für experimentelle Versuche wieder virulent machen könne, ist eine allgemein gültige Lösung noch nicht gefunden. Die früher schon erörterte Tierpassage lässt in vielen Fällen im Stich. Bonhoff (9) bestätigt neuerdings auf Grund eigener Versuche die Annahme, dass die Virulenz der Choleravibrionen in der Eikultur gesteigert wird. Verfasser hatte bei zahlreichen Versuchen in dieser Richtung nur negative Erfolge. Metchnikoff, Roux und Taurelli-Salimbeni (115) haben eine Steigerung der Virulenz erzielt, indem sie Choleravibrionen, eingeschlossen in ein Kollodiumsäckchen in der Bauchhöhle von Meerschweinchen züchteten.

Bei der Schwankung der Virulenz handelt es sich, wie von Dungern (32) festgestellt hat, nicht um eine Veränderung der Giftigkeit, vielmehr sollen abgetötete Kulturen avirulenter Vibrionen eine ebenso grosse Giftwirkung entfalten wie dieselben Mengen abgetöteter virulenter Kulturen.

Bei Beurteilung der Virulenz muss man übrigens folgenden Umstand, auf den Gotschlich und Weigang (52) aufmerksam gemacht haben berücksichtigen. Nach zweitägiger Bebrütung bei 37° C. soll in den Kulturen oft nur der zehnte Teil von den Vibrionen noch leben, die am ersten Tage gefunden wurden, und am dritten Tage soll ihre Zahl schon auf 1 % gesunken sein. Dieselben Autoren haben auch die Angaben von Gruber und Wiener (59) nachgeprüft, wonach bei direkter Übertragung von Material aus einem der Infektion erlegenen Tiere auf andere Versuchstiere schliesslich die Erkrankung ausbleiben sollte. Gotschlich und Weigang nahmen sogar bei einer Serie von zehn Meerschweinchen von Tier zu Tier stets kleiner werdende Dosen und doch starb auch das zehnte Tier. Rindfleisch (147) hat bei einer Serie von 42 Meerschweinchen den Infektionsstoff von Tier zu Tier mit Erfolg übertragen. Die Kulturen hatten schliesslich die dreifache Virulenz angenommen.

Die früher schon mehrfach diskutierte Frage, ob aërob gewachsene Kulturen virulenter seien als anaërobe, hat Wesbrook (181) dahin beantwortet, dass bei Luftzutritt virulentere Kulturen wüchsen.

Die Auffassung, dass es sich bei der Cholera um eine Infektionskrankheit handle, setzt voraus, es würden durch den Lebensprozess der Choleravibrionen Bestandteile des befallenen Organismus, insbesondere der Darminhalt des Menschen unter Bildung von Giften zersetzt. Man hat deshalb auch versucht in den Organen der Choleraleichen bezw. in den Se- und Exkreten der Cholerakranken das Choleragift nachzuweisen. Früher hatten Bouchard und Hueppe Versuche in dieser Richtung angestellt, unter anderem auch den Harn der Cholerakranken auf toxische Eigenschaften geprüft. Kürzlich hat sich Bosc (13) mit der gleichen Aufgabe befasst und bei Kaninchen durch Injektion von Harn Cholerakranker Diarrhoen, Temperaturabfall und sogar Krämpfe ausgelöst. Normaler Harn erweist sich übrigens auch nicht ganz indifferent. In Blutserum Cholerakranker hatte Hueppe vergeblich nach giftigen Stoffen gesucht, während Bosc mit 3,6 ccm Blutserum pro 1 kg-Kaninchen eine innerhalb 20—40 Minuten tödlich verlaufende Vergiftung hervorrief. Um gleiche Erscheinungen auszulösen, sind von normalem menschlichen Blutserum 15 ccm erforderlich.

Die Auffassung der Vertreter der Intoxikationstheorie unterscheidet sich von der besprochenen Infektionstheorie dadurch, dass sie annimmt, das Choleragift würde innerhalb der Choleravibrionen selbst erzeugt. Einige glauben es werde von den Vibrionen secerniert, andere dagegen, es sei ein Bestandteil des Bakterienleibes selbst. Ransom (143) versuchte unter Behrings Leitung dieses Choleragift in löslicher Form aus Bouillonkulturen zu gewinnen analog der Darstellungsweise des Diphtheriegiftes. Es gelang ihm auch aus solchen Kulturen ein festes Produkt zu erhalten, von dem 70 mg 250 g Meerschweinchen innerhalb 12—14 Stunden oder früher töteten. Hiergegen wendet Pfeiffer (131) ein, dass er mit einer Dosis abgetöteter Cholerakultur, welche 2 mg Trockensubstanz enthielt, denselben Effekt erzielen konnte.

Metchnikoff, Roux und Taurelli-Salimbeni wiesen durch ihre vorhin citierte Arbeit ebenfalls ein lösliches Choleragift nach, indem durch die erwähnten Kollodiumsäckchen hindurch eine Giftwirkung erfolgte, während die Vibrionen nicht austreten konnten. Brachten sie abgetötete Kulturen in die Säckchen, so zeigte das Tier keine Vergiftungserscheinungen; sie schlossen daraus, dass das Choleragift nur während des Lebensprozesses enstände. Über frühere Versuche zur Herstellung des Choleragiftes aus Kulturen ist bereits berichtet worden (I. Jahrgang S. 851). Bei denselben spielte seit dem Vorgange von Scholl und Hueppe die Eikultur eine grosse Rolle. Seit Gruber und Wiener gleiche Symptome mit Extrakten aus Eiern auslösen konnten, die gar keine Choleravibrionen enthielten, hat Bonhoff (9)

sich abermals mit dieser Frage befasst und geglaubt, in Eiern sowohl durch Choleravibrionen, als auch durch choleraähnliche Kulturen gleichwirkende Gifte hergestellt zu haben. Grigoriew (53) hatte ähnliche Befunde und Wilm (183) glaubte auch nachgewiesen zu haben, dass die Giftigkeit der Choleravibrionen sich in Eiern steigere. Gruber (55) vertritt neuerdings wieder den Standpunkt, dass es sich nicht um eine Wirkung der Choleravibrionen, sondern um eine Schwefelwasserstoffwirkung handle, dessen Gegenwart auf Verunreinigung der Eier durch fremde Bakterien zurückzuführen wäre. Aus Bouillonkulturen will Sanarelli (155) ein Choleratoxin hergestellt haben, wovon $^1/_2$—1 ccm genügten, um Kaninchen, bei intraperitonealer Infektion innerhalb 24 Stunden zu töten; per os wirkten 3 ccm letal. Sluyts (165) ist der Ansicht, dass sich Choleragift nicht nur in Bouillon, sondern auch auf Kartoffeln bilde; seine Prüfungen ergaben, dass Hunde weit besser auf das Gift reagieren als Meerschweinchen.

Die Erfolge der Bestrebungen zur Herstellung eines löslichen Choleragiftes sind bislang noch gering gewesen, doch wird in dieser Richtung emsig gearbeitet, weil für die Herstellung des noch zu erwähnenden Antitoxins das Vorhandensein des Giftes von Bedeutung ist.

Die Annahme, dass das Choleragift spezifischer Natur wäre, ist vielfach angefochten worden. Hueppe, Klein und Sobernheim hatten seine Spezifität bekanntlich (Bd. I S. 854) vollständig geleugnet. Gruber (55, 57) hält es nicht für wahrscheinlich, dass es ein spezifisches Choleragift gäbe. Die Gifte anderer Bakterien wirken, wie er angiebt, ebenso. Auch Sluyts (165) glaubt konstatiert zu haben, dass das Gift von Coli-communis-Kulturen ebenso wirke wie das Choleragift. Wahrscheinlich wird sich die Frage über die Spezifität des Choleragiftes erst dann einwandsfrei beantworten lassen, wenn man im Besitze eines wirksamen Choleraantitoxins sein wird.

Über die chemische Natur des Choleragiftes hat Sluyts in seiner schon erwähnten Arbeit Untersuchungen mitgeteilt. Er glaubt, dass es sich nicht um ein Nucleoalbumin handle, hält es aber für einen zusammengesetzten albuminoiden Stoff, der weder durch den Magen, noch durch den Pankreassaft unwirksam wird, noch auch durch 1—$1^1/_2$ stündiges Erhitzen auf 120° C. oder durch lang fortgesetzte Einwirkung der Sonnenstrahlen bezw. eines Luftstromes.

8. Immunität und Serodiagnostik.

Das Kapitel des Immunität scheint nicht in den Rahmen der ätiologischen Forschung zu gehören. Es haben sich jedoch an die bereits früher (I. S. 854) erwähnten Pfeifferschen Beobachtungen weitere Forschungen angeschlossen, welche nach dem Stande der heutigen Kenntnisse das Blutserum der immunisierten Tiere als eines der wichtigsten Hülfsmittel für die bakteriologische Differentialdiagnostik erscheinen lassen. Ehe ich auf das

Kapitel dieser sogenannten Serodiagnostik eingehe, muss ich einige der wichtigeren Forschungsergebnisse aus der Cholera-Immunitätsfrage voraufschicken.

Die von Pfeiffer studierten, im Serum gegen Cholera immunisierter Tiere sich findenden Antikörper wirken im Tierkörper nur baktericid, indem sie die Vibrionen in Körnchen (Granula) verwandeln und diese auflösen (I. Jahrg. S. 854). Eine antitoxische Wirkung kommt ihnen nicht zu. Zwar wird eine solche vorgetäuscht, indem Tiere, welche gleichzeitig mit der Kultur solches Serum injiziert erhalten, die zwei- bis dreifach letale Dosis Choleragift vertragen (Pfeiffer [130]). Denselben Effekt erhält man aber auch bei Anwendung normalen Serums (Pfeiffer [130]). Ein thatsächlich spezifisch wirkendes Choleraantitoxin ist allerdings durch Behring und Ransom (143), Metchnikoff, Roux und Taurelli-Salimbeni (115) angekündigt worden. Ersterer hat nach den veröffentlichten Protokollen bislang die zwei- bis dreifach letale Dosis Choleragift neutralisieren können. Die letzteren Autoren konnten bei Versuchen an Meerschweinchen die vierfach letale Dosis Choleragift neutralisieren durch Anwendung von 1 ccm ihres Serums. Dieser Erfolg dürfte als ein noch geringerer anzusehen sein, als derjenige von Ransom. Später hat Behring (6) mitgeteilt, dass Ransom nunmehr ein Choleraantitoxin habe, das die vier- bis sechs- und zehnfache letale Dosis neutralisiere und noch erheblich gesteigert werden könnte. Seither ist hierüber nichts Näheres bekannt gegeben worden.

Mit Hülfe der Diphtheriebakterien lassen sich bekanntlich Antikörper gewinnen, welche im Gegensatze zu denen der Choleravibrionen nur als Gegengift, nicht aber keimtötend wirken, In dem Bacillus pyocyaneus hat dagegen Wassermann (176) eine Bakterienart gefunden, welche einerseits ein lösliches Gift bildet, mittelst dessen sich ein Gegengift herstellen lässt, analog den Diphtheriebakterien, andererseits lassen sich mit Hülfe des Pyocyaneus baktericid wirkende Antikörper herstellen, analog den bei Typhus und Cholera beobachteten. Immunisierte Wassermann mit dem löslichen Gift, so erhielt er nur Antitoxin, immunisierte er mit lebenden oder abgetöteten Bakterienleibern, so erhielt er Antikörper, die fast ausschliesslich baktericid wirkten. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass man ein Choleraantitoxin wahrscheinlich erst gewinnen wird, wenn man ein lösliches Choleragift in Händen hat. Weder die Arbeit von Ransom, noch diejenige von Metchnikoff, Roux und Taurelli-Salimbeni können bislang als eine befriedigende Lösung dieser Aufgabe angesehen werden.

Die zu besprechenden Choleraimmunsera sind alle durch Anwendung des den Bakterienleibern anhaftenden Choleragiftes gewonnen worden. Es ist dazu nicht nötig, die lebende Kultur anzuwenden, wie Klemperer (97) angenommen hatte, vielmehr lässt sich eine hochgradige Immunität ebensowohl und mit geringerem Tierverlust erreichen mittelst

abgetöteter Kulturen (Pfeiffer [130], Sobernheim [167], Kolle [100], Gruber 56]). Letzterer glaubte sogar, dass man mit völlig ungiftigen Choleravibrionen eine spezifische Immunität erzielen könne, eine Annahme, die sicher unrichtig ist.

Bei allen Immunisierungsversuchen hat man zu berücksichtigen, dass durch Injektion anscheinend ganz indifferenter Lösungen oder durch einfache operative Eingriffe eine gewisse Resistenzfähigkeit gegen spätere Infektion oder Giftwirkung hervorgerufen wird (Issaeff [84]). Diese Widerstandsfähigkeit hält in der Regel 10—14 Tage, gelegentlich aber anscheinend auch mehrere Wochen an (Gruber [57]) und ist nicht spezifischer Art. Da nun die meisten früher erwähnten Versuche über spezifische Immunität (I. Jahrgang S. 854) schon einige Tage, ja sogar einige Stunden nach der Vorbehandlung vorgenommen wurden, so halten sie einer strengen Kritik nicht mehr stand. Einwandsfreie Beobachtungen über Schutzwirkung und Antikörper lassen sich auch nur bei hochgradig geschützten Tieren bezw. mit hochwirksamen Immunsera anstellen.

Auch die bekannte baktericide Wirkung normalen Blutserums (Nuttall [123], Nissen [122], Behring [5], Hahn [68]), welche Buchner (14) auf den Einfluss von sogenannten Alexinen zurückführt, mahnen zur Vorsicht bei diesen Versuchen. Die Schwierigkeit der Auseinanderhaltung dieser Wirkungen normalen Serums, die bei Pferden viel stärker ausgesprochen ist, als bei manchen anderen Tieren, z. B. bei Meerschweinchen, hat nicht allein bei der Beurteilung von Schutzwirkungen bei Tieren zu zahlreichen Irrtümern Anlass gegeben, sondern auch bei den Versuchen zur theoretischen Erklärung der fraglichen Vorgänge manche Verwirrung angerichtet. Namentlich hat es einen harten Kampf gekostet, die Anerkennung der Spezifität der Antikörper des Immunserums zu erreichen. Dieselbe war früher geleugnet worden von Hueppe, Salus, Weibel, Metchnikoff, Gruber, Sanarelli, Sobernheim, Klein, C. Fränkel, Bonhoff, Rumpel und anderen. Diese Spezifität will Pfeiffer (132) nicht so streng aufgefasst wissen, dass nicht zuzugeben wäre, dass einander nahe verwandte Bakterienarten sich bei der Immunität bis zu einem gewissen Grade vertreten könnten. Auch Gruber (56, 57) hat kürzlich einen gewissen Grad der Spezifität der Immunität anerkannt, er glaubt jedoch nicht an eine scharfe Abgrenzung, sondern an einen ganz allmählichen Übergang derselben von nahe verwandten bis zu ganz fremden Bakterien. Es handelt sich dabei seiner Auffassung nach nicht um qualitative, sondern um quantitative Unterschiede. Im Tierkörper unterscheidet sich gegenüber der leicht vergänglichen Resistenzfähigkeit die spezifische Schutzwirkung dadurch, dass sie einerseits einer weit hochgradigeren Ausbildung fähig ist und andererseits länger als ein Jahr anhalten kann (Gruber, Sobernheim, Kolle).

Dass die im Blutserum solcher spezifisch immunisierter Tiere enthaltenen Antikörper nicht identisch sind mit den Alexinen konstatierten Pfeiffer und Issaeff (134) durch den Nachweis, dass sie durch einstündiges Erwärmen auf 60° nicht zerstört werden, während die Buchnerschen Alexine durch einstündige Erwärmung auf 55° C. ihre bakterienfeindliche Wirksamkeit völlig verlieren.

Die Wirkungsweise der spezifischen Immunstoffe im Körper, wie auch ausserhalb des Körpers, die Art und der Ort ihrer Entstehung im Körper und die Frage über ihre chemische Zusammensetzung haben zu eingehenden Versuchen und Erörterungen Anlass gegeben. Nach Pfeiffer sind dieselben im Tierkörper nicht im aktiven Zustande präformiert, sondern vielmehr in einer inaktiven Form vorhanden, die sich Pfeiffer etwa so erklärt, wie das Verhältnis des Glykogens zum Traubenzucker, welch letzterer bekanntlich nach Annahme der Physiologen im Tierkörper bei jedesmaligem Bedarfsfalle erst aus ersterem entsteht. Nach Versuchen, die Pfeiffer in Gemeinschaft mit Proskauer (137) angestellt hat, gelangt er zu dem Schluss, dass es sich um eine fermentartige Substanz, ein Enzym handle. Auf solche Weise glaubte er auch die Spezifität dieser Stoffe zwanglos erklären zu können, analog den Versuchen von Emil Fischer, der nachwies, dass bestimmte Hefen nur bestimmte Zuckerarten zu hydrolysieren vermögen. Jedenfalls können nach Pfeiffer und Proskauer die Antikörper weder den Globulinen noch den Seroalbuminen zugerechnet werden, noch auch den Nucleinen oder Extraktivstoffen.

Von Fodor (41) brachte den Alkalescenzgrad des Blutserums in Zusammenhang mit den Infektions- und Immunisierungsvorgängen und glaubt nachgewiesen zu haben, dass einerseits starke Alkalescenz des Blutes mit einer gewissen Widerstandsfähigkeit einhergehe, dass bei tödlich verlaufenden Infektionen die Alkalescenz stark ab-, bei Überstehen der Krankheit jedoch allmählich zunähme (bis zu ca. 14 %).

Buchner (15), Fraenkel und Sobernheim (44), sowie Sobernheim (167) vertraten bekanntlich die Ansicht, dass die Immunstoffe nicht anderes seien, als die im Körper unwirksam gewordenen Giftstoffe der Bakterien. Hiergegen wendet Pfeiffer ein, dass die spezifischen Blutveränderungen erst nach 4 bis 5 Tagen eintreten und ihr Maximum erst nach 3 bis 4 Wochen erreichen, während die Giftwirkung schon nach einigen Tagen verschwunden sei. Der Grad der Immunität geht auch nicht parallel mit der Menge der injizierten Bakterien. Bei Menschen werden durch verschwindend geringe Bakterienmengen hochgradige Wirkungen ausgelöst, während bei Meerschweinchen durch vielfach so grosse Gaben eine gleiche Wirkung nicht zu erreichen ist. Eine Reihe anderer Momente, die in der citierten Arbeit Pfeiffers nachzusehen wären, sprechen ebenfalls gegen die erwähnte Annahme über die Herkunft der Immunstoffe.

Wassermann (176) weist unter anderem auch auf die grosse Verschiedenheit der individuellen Empfänglichkeit der Tiere gegen die Immunisierung hin, welche ebenfalls gegen die Buchnersche Hypothese spreche. Auch Gruber (56) nimmt an, dass die Antikörper aus den Bakterienleibern entstehen, meint aber, dass die Ausgangsstoffe im Tierkörper einer besonderen Umwandlung unterlägen, die sich eventuell in den Makrophagen abspiele. Speziell unterscheidet sich seine Ansicht von derjenigen der obengenannten Autoren dadurch, dass er glaubt, die Antikörper entständen nicht aus den Giften, sondern aus besonderen anderen Substanzen. Er nimmt das deshalb an, weil er glaubte, mit völlig ungiftigen Kulturen Tiere immunisiert zu haben. Dagegen wendet Pfeiffer ein, dass man völlig ungiftige Cholerakulturen überhaupt nicht kenne. Neuerdings vertritt Gruber (57) die Ansicht, dass die Abtötung der Vibrionen durch Immunserum auf die Buchnerschen Alexine des normalen Serums zurückzuführen seien, dass hier aber, im Gegensatze zu normalem Serum noch die Wirkung besonderer später zu erwähnender Stoffe hinzukomme.

Nach Metchnikoff sollen bekanntlich die Leukocyten der Bildungsherd für die Antikörper sein. Während er das früher so auffasste, dass die Leukocyten durch die Immunisierung gewissermassen darauf trainiert würden, die Bakterien zu fressen, hat er neuerdings (114), nachdem Pfeiffer (131) nachgewiesen hat, dass die Zerstörung der Bakterien im Tierkörper auch ausserhalb der Phagocyten vor sich geht — eine Beobachtung, die seither von mehreren Forschern bestätigt worden ist — sich auf den Standpunkt gestellt, dass die Leukocyten zu der Infektionsstelle herbeieilten und dort ihre Antikörper secernierten, wobei sie zum Teil selbst zu Grunde gingen. (Phagolyse.) Je hochgradiger ein Tier immunisiert ist, um so grössere Mengen der Antikörper sollen die Leukocyten enthalten. Auf Grund eigener Versuche gelangte Bordet (11) zu derselben Ansicht. Pfeiffer, Fraenkel und Sobernheim halten die Schutzwirkung ebenfalls für eine Reaktion der Zellen, glauben jedoch nicht, dass diese Wirksamkeit lediglich den Leukocyten zuzuschreiben wäre, vielmehr auch anderen Zellen zukomme. Gegen diese Auffassung wenden sich Bordet (12), Metchnikoff (114), Mesnil (116), nach deren Versuchen in gewissen Körperflüssigkeiten, z. B. in Ödemflüssigkeit, und auch in der vorderen Augenkammer eine Vernichtung der eingebrachten Bakterien ausbleibt, solange Leukocyten sich darin nicht zeigen. Wenn Pfeiffer glaubte, die Vernichtung der Bakterien auch in Ödem nachgewiesen zu haben, so führt Bordet diese Beobachtungen auf Beimengungen von Blut zurück. Auch die Annahme Pfeiffers, dass, wenn Metchnikoffs Auffassung über die Bedeutung der Leukocyten richtig wäre, die Wirkung um so intensiver ausfallen müsste, je mehr Leukocyten anwesend seien, weist Bordet mit dem Hinweis zurück, dass bei hoch immunisierten Tieren vereinzelte Leukocyten zur Entfaltung der be-

obachteten Wirkungen vollständig genügten. Nach Mesnil (116) soll auch in der vorderen Augenkammer sich eine Granulabildung zeigen und auch dort sollen Leukocyten zugegen sein.

Metchnikoff (114) hatte behauptet, dass es sich bei der Pfeifferschen Granulabildung gar nicht um eine Auflösung der Vibrionen handle, sondern lediglich um eine Umformung, wodurch die Vibrionen sich gegen schädigende Einflüsse schützten, um nachher wieder auszuwachsen. Auch Gruber (57) erklärte, die fraglichen Kügelchen würden im Tierkörper durch Fibringerinnsel eingeschlossen und am Peritoneum festgeklebt, wo sie noch tagelang nachweisbar wären, demnach handle es sich bei der Pfeifferschen Reaktion nicht um eine Auflösung der Choleravibrionen. Diese Auffassung hat Pfeiffer (131) als unbegründet zurückgewiesen.

Die baktericide Wirkung des Immunserums im Reagensglase ist nach Pfeiffer (131) nicht stärker als diejenige normalen Serums. Diese Beobachtung diente mit als Grundlage für die Annahme, dass die Immunstoffe im Serum nicht präformiert vorhanden wären. Sobernheim (167) glaubt allerdings nachgewiesen zu haben, dass die baktericide Wirkung spezifischen Serums im Reagensglase stärker wäre, als diejenige normalen Serums. Bei dieser Differenz wird man zu berücksichtigen haben, dass frisch entnommenes Serum in dieser Richtung eine stärkere Wirkung ausübt, als älteres Serum.

Die Wirksamkeit der eben besprochenen Antikörper kommt erstens darin zum Ausdruck, dass der mit ihnen ausgestattete Organismus eine Widerstandsfähigkeit gegen grössere Dosen von Cholerakulturen zeigt, die subcutan oder in eine der Körperhöhlen eingespritzt werden. Dieser Schutz kann sich bei virulenten Kulturen bis auf die vielhundertfache letale Dosis erstrecken. Gegen avirulente Kulturen, bei denen nur das injizierte Gift zur Wirkung kommt, verleiht diese Immunität nur einen kaum nachweisbaren Schutz.

Eine zweite Wirkungsart der spezifischen Antikörper, die sogenannte Pfeiffersche Reaktion, nämlich die Umwandlung der Choleravibrionen in Granula, die in dem immunisierten Organismus oder dann auftritt, wenn man in einen normalen Organismus zusammen mit der Cholerakultur etwas Immunserum einspritzt, haben uns bekanntlich Pfeiffer und Issaeff kennen gelernt (I. Jahrg. S. 854). Ausserhalb des Tierkörpers kann diese Granulabildung einerseits hervorgerufen werden dadurch, dass man nach dem Vorgange Pfeiffers (131) einem Tiere Choleravibrionen einspritzt und sobald diese zu Grunde gegangen sind, Serum entnimmt, um es mit Vibrionen zu beimpfen. Andererseits auch, wie Bordet (12) und Metchnikoff (114) gezeigt haben, in Immunserum, dem etwas frisch entnommenes normales Serum beigemischt wird. Lässt man das normale Serum fort, so bleibt die Pfeiffersche Reaktion aus, und es zeigt sich nur eine Reaktion, von der weiter unten noch die Rede sein wird.

Die Pfeiffersche Reaktion kann von eminenter Bedeutung werden für die bakteriologische Differentialdiagnose, andererseits auch zur Feststellung dienen, ob es sich bei einer überstandenen Krankheit um Cholera handelte oder nicht. Um der Frage näher zu treten, ob die Reaktion die für eine solche Aufgabe erforderliche Spezifität besitze, hat Dunbar (29, 31) mehr als hundert Cholerakulturen und choleraähnliche nach der Pfeifferschen Methode geprüft und gefunden, dass alle Cholerakulturen (bis dahin waren 86 geprüft), einerlei welcher Herkunft, immer übereinstimmend reagierten, während alle Vibrionen, die ausser Zusammenhang mit Cholera asiatica gefunden waren, den Choleravibrionen aber so ähnlich waren, dass eine Differentialdiagnose auf Grund des morphologischen und kulturellen Verhaltens nicht möglich war, sich negativ gegen die Pfeiffersche Reaktion verhielten. Er stellte des weiteren fest, dast Typhusbacillen nur auf Typhusserum, Pyocyaneus nur auf Pyocyaneusserum und Coli communis nur auf Coli-communis-Serum reagierten. Dunbar gelangte auf Grund seiner Beoachtungen zu dem Schluss, dass Vibrionen, welche negativ auf genügend wirksames Choleraserum reagieren, sicher keine Choleravibrionen seien. Die Frage, ob eventuell sich Vibrionen finden würden, die positiv reagieren, ohne Choleravibrionen zu sein, musste vorläufig offen gelassen werden. Auch Sobernheim (167) konnte die Befunde von Pfeiffer und Issaeff bestätigen. Einspruch gegen die Annahme einer Spezifität der Pfeifferschen Reaktion hat Rumpel (153) erhoben. Gruber (57) kam auf Grund eigener Untersuchungen über die Anwendbarkeit der Pfeifferschen Reaktion zu ähnlichen Schlüssen wie Dunbar, nur glaubt er, dass die Spezifität weniger streng sei, vielmehr ganz allmähliche Übergänge zeige. Bordet (12) hält dte Pfeiffersche Reaktion nicht für so streng spezifisch, dass man die Differential-Diagnose auf Grund derselben stellen könnte. Auch Klein (95) leugnet die Spezifität der Reaktion. Zwingende Beweise haben diese Autoren für die Richtigkeit ihrer negativen Anschauungen nicht erbracht, und man hat zu berücksichtigen, dass es sich hier um Untersuchungen handelt, die eine noch grössere Vorsicht erfordern, als die früheren Untersuchungen über Immunität, welche bekanntlich schon genügten, um die Geschicklichkeit einer grossen Anzahl von Forschern scheitern zu lassen. Vor allem hat man Rücksicht zu nehmen auf die nicht spezifisch baktericide Wirkung normalen Blutserums. Man muss über hochgradige Immunseren verfügen und alle Kulturen, welche bei Anwendung normalen Tierserums bei den Kontrolltieren auch Granulabildung zeigen (solche Granula finden sich bekanntlich auch in älteren nicht virulenten Kulturen sehr zahlreich), von diesen Untersuchungen ausschliessen. Schliesslich darf man nur junge, höchstens etwa 18 Stunden auf Agar gewachsene Kulturen verwenden und für deren Züchtung dürfen nur sorgfältig hergestellte geeignete Nährböden gebraucht werden.

Lehrreiche Beispiele über die Fehlerquellen, die sich einstellen, sobald

man obige Kautelen nicht beobachtet, hat Dunbar (31) veröffentlicht. Auf die Notwendigkeit grosser Vorsicht in der angegebenen Richtung hat Pfeiffer (133) wiederholt aufmerksam gemacht. Verwirrungen in der Beurteilung der Verwendbarkeit der Pfeifferschen Reaktion für die Differentialdiagnose sind ausserdem durch falsche Benennung der Kulturen angerichtet worden, infolge welcher echte Cholerakulturen als solche nicht anerkannt wurden. Für die meisten in Betracht kommenden Fälle liess sich diese Verwechslung direkt nachweisen (31). Unerklärt sind nach Grixoni (54) noch die Befunde Pfeiffers, wonach der Vibrio Weichselbaum und der Vibrio Massaua nicht zu den Choleravibrionen gehören, während diese Kulturen bei Grixonis Versuchen wie echte Cholerakulturen reagierten. Nicolle (120) konnte in Konstantinopel die Anwendbarkeit der Pfeifferschen Reaktion zur Identifizierung der dort isolierten Choleravibrionen bestätigen.

Wenn auch Immunsera im Reagensglase eine Granulabildung bei den Choleravibrionen nicht auslösen, so zeigen sich doch bestimmte Veränderungen, die bereits von Issaeff und Ivanoff (85), Charrin und Roger (18), Bordet (12) und Pfeiffer (131) beobachtet und erwähnt worden waren. Gruber und Durham (58) und Gruber (56, 57) haben dieser Veränderung, welche sich makroskopisch als eine Flockenbildung in den vorher diffus getrübten Kulturen zeigt und darauf beruht, dass die Vibrionen sich zu Häufchen zusammenlagern, grosse praktische, sowie theoretische Bedeutung beigemessen. Gruber (57) glaubte sogar, die bis dahin geltenden Theorien über die Wirkung der Immunsera als irrig ansehen zu müssen auf Grund dieser von ihm als Agglutinierung, von Pfeiffer und Kolle (135) als Paralysinwirkung bezeichneten Reaktion. Die Spezifität der Sera soll nach seiner Auffassung nur insoweit zur Geltung kommen, dass die Membranen der Bakterien durch spezifisch wirkende Substanzen aufgequellt würden, wodurch der Inhalt des Bakterienleibes der schädigenden Wirkung der Alexine zugänglich gemacht würde. Nicht die Abtötung soll mithin spezifisch sein, sondern nur die Aufquellung der Membran. Gegen diese Auffassung wird seitens Pfeiffer und Kolle (135) angeführt: 1. dass Immunserum seine abtötende Wirkung behält, bei Temperaturen, welche die Alexine mit Sicherheit vernichten; 2. dass eine Aufquellung der Bakterienmembran auf keine Weise nachweisbar sei (Pfeiffer und Vagedes [138]).

Wenn auch der theoretische Teil von Grubers Mitteilungen Irrtümer enthält, so ist doch zuzugeben, dass dieser Reaktion eine grössere praktische Bedeutung zukommt, als man früher angenommen hatte. Sehr eingehende Studien über diesen Punkt sind in betreff der Typhuskulturen angestellt und in dem betreffenden Kapitel besprochen worden. Die Kliniker haben nämlich gefunden, dass die Diagnose auf Typhus sich mittelst des Blutserums Typhuskranker unter Anwendung der Agglutinierung sichern lässt. Für die Cholera soll diese Reaktion nach Versuchen von Achard und Bensaude

(1a) ebenfalls verwertbar sein. Für die bakteriologische Differentialdiagnose ist die Agglutininreaktion sehr wertvoll, weil sie sich einfacher gestaltet, als die Pfeiffersche Reaktion. Die Auffassung, als ob die Virulenz der Kulturen bei dieser Reaktion nicht von Belang wäre, ist entschieden unrichtig (133). Allerdings ist eine so hohe Virulenz dafür nicht erforderlich, wie für die Pfeiffersche Reaktion. Nach Gruber (57) gestaltet sich die praktische Anwendung seiner Methode folgendermassen: Man verteilt $2^1/_2$ bis 3 mg 10- bis 20stündiger Agarkultur des zu untersuchenden Vibrio in $^1/_2$ ccm Bouillon, mischt andererseits ca. 50 mg hochwirksamen Anticholeraserums mit $^1/_2$ ccm Bouillon, giesst beide Flüssigkeiten zusammen und beobachtet bei Zimmertemperatur innerhalb 10 bis 15 Minuten, dass die Flüssigkeit flockig wird und innerhalb längstens 1 bis 2 Stunden sich unter Abscheidung der Flocken klärt.

Bordet (12) hält eine andere von ihm früher angegebene Versuchsanordnung für zweckmässiger, wobei Normalserum mit Immunserum gemischt und der Vibrionenaufschwemmung zugefügt wird, dann kann man ausser der Agglutinierung auch noch die bereits oben besprochene Granulabildung in vitro beobachten. Nach Johnston und McTaggart (82) behält das Immunserum auch nach Eintrocknung seine Wirksamkeit.

Auch diese Agglutinierung halten Gruber und Durham (58) nicht für streng spezifisch, vielmehr soll Choleraserum auf verschiedene fremde Vibrionen wirken. Dieser Schluss ist sicher darauf zurückzuführen, dass die Verfasser nicht alle erforderlichen Kautelen bei ihren Versuchen beobachtet haben. Sie geben z. B. an, dass zwei phosphorescierende Kulturen durch Choleraserum beeinflusst würden, während dieselben Kulturen, in dem Laboratorium des Verfassers aufbewahrt, eine solche Beeinflussung nicht zeigen. Pfeiffer (133) und Pfeiffer und Kolle (135) erblicken auch darin einen Beweis für die Spezifität der Paralysinwirkung, dass die Paralysine des Choleraserums nur durch Choleravibrionen zerstört werden, nicht aber durch fremde Bakterien. Auch Sobernheim (168) hält die Paralysinwirkung für spezifisch.

Bei der Agglutinierung muss man die nicht spezifischen Wirkungen, welche normale Seren ausüben, berücksichtigen (Pfeiffer und Vagedes [138], Bordet [12]). Man muss deshalb mindestens eine zehnfache, bei manchen Kulturen sogar eine noch weitergehende Verdünnung anwenden, stets müssen Kontrolversuche unter Anwendung normalen Serums angestellt werden (Pfeiffer und Kolle [135]). Nach Sobernheim (168) soll bei Serum, das vorher auf 65 bis 70° C. erhitzt wurde, nur die streng spezifische Wirkung übrig bleiben, die nicht spezifische Wirkung jedoch fortfallen. Eine grössere Sicherheit soll nach Bordet die von ihm angegebene Versuchsanordung gegen die durch die Wirkung normalen Serums bedingten Versuchsfehler gewähren.

Taurelli-Salimbeni (171) wies nach, dass die Agglutinierung nur bei Zutritt der Luft sich abspielt. Er glaubte konstatiert zu haben, dass im Tierkörper diese Reaktion in Ödemflüssigkeit ausbliebe, im Peritoneum jedoch nachweisbar sei und zwar etwa zwei Minuten nach Injektion.

Dass die wirksamen Substanzen bei der Agglutinierung nicht dieselben sind, wie bei der Pfeifferschen Reaktion konnten Pfeiffer (132) und Pfeiffer und Kolle (135) feststellen, denn nach Zerstörung der Paralysine erhielten sie mit demselben Gemisch noch die Pfeiffersche Reaktion. Blachstein (8) glaubte in dem Chrysoidin eine Substanz gefunden zu haben, welche die spezifische Paralysinwirkung gegenüber den Choleravibrionen zeigte. Sobernheim (169) führt diese Wirkung auf die desinfizierende Wirkung des Chrysoidins zurück. Engels (34) konnte die Häufchenbildung mittelst Chrysoidin nur konstatieren, wenn er die Reaktion in Wasser vornahm, welches Kalk nicht enthielt, während sie bei Gegenwart von Kalksalzen ausblieb. Auch choleraähnliche Vibrionen zeigten dieselbe Reaktion, sodass die Annahme einer spezifischen Wirkung hinfällig wurde. Diese Angaben können wir auf Grund eigener Versuche bestätigen. Engels konnte auch mit verschiedenen anderen Farbstoffen eine Reaktion erzielen, die sich äusserlich ähnlich derjenigen der Paralysinreaktion abspielte.

Beiläufig sei erwähnt, dass man durch Injektion abgetöteter Cholerakulturen auch beim Menschen die eben besprochenen Antikörper erzeugt hat. Nach dem Vorgange von Ferran und Haffkine hat Kolle (99) mehreren Personen abgetötete Cholerakulturen subcutan injiziert. Etwa fünf Tage nach der Impfung begannen die fraglichen Antikörper im Blutserum der Vorbehandelten nachweisbar zu werden. Sie wirkten ebenso wie die von Lazarus, Pfeiffer und Wassermann (I. S. 855), Klemperer (96), Pfeiffer und Issaeff (134) und Sobernheim (166) im Blutserum von Cholerarekonvalescenten gefundenen Antikörper. Weil nun diese Substanzen durchaus spezifischer Natur waren und sich nur im Blutserum von Cholerarekonvalescenten fanden, welch letztere erfahrungsgemäss eine gewisse Immunität gegen Cholera besitzen, so schliesst Kolle, dass das Vorhandensein der Antikörper als ein Zeichen der Immunität gegen die natürliche Infektion mit Cholera zu betrachten sei. Haffkine hat diese Frage praktisch studiert. Er soll in Indien bereits mehr als 100000 Menschen mit Injektionen von Cholerakulturen behandelt und zwar in vielen Fällen seine Versuche so eingerichtet haben, dass er nur einen bestimmten Teil der gleichmässig der Cholerainfektionsgefahr ausgesetzten Personen impfte. Seine Erfolge waren derartige, dass in manchen Fällen von den nicht Geimpften verhältnismässig dreimal so viel Personen starben als von den Geimpften (61). In Kalkutta erkrankten 19,27 mal weniger von den Geimpften als von den nicht Geimpften und es starben 17,2 mal weniger (62). Neuerdings hat Haffkine auch Heilversuche

begonnen unter Anwendung von Choleraimmunserum kombiniert mit Kochsalztransfusionen (63, 64, 65, 66, 67, 141, 164).

Nach Kolles (100) Beobachtungen hat die Ausbildung der Antikörper ihren Höhepunkt etwa 18 Tage nach Impfung erreicht und nach Ablauf eines Jahres waren sie noch in ungeschwächter Menge vorhanden. Diese Befunde decken sich mit den von Haffkine in der Praxis gewonnenen, denn danach soll die Wirkung der Schutzimpfung etwa am 20. Tage vollständig ausgebildet sein und etwa ein Jahr anhalten. Bei Cholerarekonvalescenten soll ebenfalls in der zweiten und dritten Woche die Ausbildung der Antikörper ihren Höhepunkt erreicht haben (Sobernheim [166]).

Durch die Befunde solcher Antikörper bei Rekonvalescenten ist der Zusammenhang der eben beschriebenen Beobachtungen mit der uns beschäftigenden Frage der Ätiologie der Cholera gegeben. Schon früher (I. Jahrgang S. 855) wurde darauf hingewiesen, dass dieselben eine Stütze für die Annahme der ätiologischen Bedeutung des Choleravibrio seien. Für die Praxis sind sie insofern von Bedeutung, als man bei epidemiologischen Forschungen bestimmte Erkrankungen, die nicht als Cholera asiatica erkannt wurden, mittelst der Serodiagnostik eventuell nachträglich zu identifizieren vermag. Im Kapitel über Typhus ist schon über einen wertvollen Beitrag referiert worden, welchen C. Fraenkel in dieser Richtung mitgeteilt hat.

9. Vorkommen von Choleravibrionen in der Umgebung des Menschen.

Die Gegner der Auffassung von der ätiologischen Bedeutung der Choleravibrionen heben, wie früher erwähnt wurde, immer wieder hervor, dass man bestimmte Medien, namentlich das Wasser als den Verbreiter des Infektionsstoffes bezeichnet hätte und doch gerade in den wichtigsten Fällen diesen Vibrio nicht hätte nachweisen können. Um diese Lücke auszufüllen, sind in Fortsetzung der bereits früher beschriebenen Bemühungen (I S. 840) im Laufe der letzten Jahre sehr zahlreiche weitere Untersuchungen ausgeführt worden. Dabei fand man wiederum zahlreiche Vibrionen, welche in bestimmten Punkten übereinstimmten mit dem Choleravibrio. Für unsere Frage sind hier von Interesse nur diejenigen, welche zu Verwechslungen mit dem Choleravibrio Anlass geben könnten, indem sie gerade in solchen Punkten, auf welche man in differential-diagnostischer Beziehung Wert legt, mit den Choleravibrionen übereinstimmen. Es sind das: 1. Das üppige Gedeihen in der Durhamschen Peptonlösung, welche zur Zeit allgemein als das beste bekannte Medium für die von Schottelius empfohlene Vorkultur zur Anreicherung anerkannt ist und sich gerade zur Isolierung von Vibrionen aus Wasser bewährt hat. 2. In ihren Kolonien auf Agar und Gelatineplatten, welche von den Vorkulturen angelegt werden, den Choleravibrionen ähnlich sind.

3. Die Nitrosoindolreaktion geben. Zahlreiche Vibrionen kann man auf Grund des Ausbleibens dieser Reaktion von der weiteren Untersuchung ausschliessen.

Die ausführlichsten Beobachtungen über das Vorkommen solcher Vibrionen haben Dunbar (28a) und Neumann und Orth (119) veröffentlicht, unter Berücksichtigung der eben erörterten Punkte. Ausserdem sind noch zahlreiche andere Mitteilungen über das Vorkommen von Vibrionen erfolgt, welche in die Gruppe dieser Bakterien zu gehören scheinen. In vielen Fällen wurde allerdings nur behauptet, dass choleraähnliche Vibrionen gefunden seien, ohne dass man die angewandten Kriterien veröffentlichte. Zur Orientierung über die Frage, betreffend das Vorkommen choleraähnlicher Vibrionen, verweise ich auf die nachstehend genannten Arbeiten: Rumpel (152), Kutscher (103, 104), Sanarelli (155), Kamen (88), Rappin (144), Dunbar (31), Nicolle (120), Jorge (83), Bonhoff (10), v. Esmarch (36).

Kutscher (103) fand choleraähnliche Vibrionen gerade an solchen Punkten der Lahn, wo Jauchezuflüsse statthatten. Die weitere Verfolgung dieser Befunde führte zum Nachweis, dass seine choleraähnlichen Vibrionen aus Schweinejauche stammten. Neumann und Orth teilten mit, dass nur im Herbst, wo auch in den öffentlichen Gewässern choleraähnliche Vibrionen nachweisbar waren, solche in der von ihnen untersuchten Schweinejauche auftraten.

In menschlichen Dejektionen sind ausser den früher besprochenen (I. S. 844) choleraähnliche Vibrionen nachgewiesen von Dunbar, Rumpel (152), Gotschlich (51), Lickfett. Die früher erwähnten phosphorescierenden Vibrionen sind bislang anscheinend nur von Dunbar und von Rumpel und zwar im Elbwasser gefunden worden.

Unter den eben erwähnten Vibrionen giebt es solche, die nicht allein nach ihrem morphologischen Verhalten, in der Peptonkultur, in Gelatineplatten, in den Agarkulturen, sowie nach ihrer Tierpathogenität den Choleravibrionen ähnlich sind, sondern auch in allen sonstigen früher als für die Choleravibrionen speziell charakteristisch, und deshalb für die Differentialdiagnose wichtig bezeichneten Merkmalen mit diesen übereinstimmen, die aber nach ihrem Verhalten gegenüber der Einwirkung von Cholera-Immunserum von ihnen abweichen. Seit man dieses weiss, wird man füglich als echte Choleravibrionen nur solche anerkennen können, die nicht nur in den erwähnten morphologischen und kulturellen Punkten, sondern auch in ihrem Verhalten gegenüber der Serodiagnostik mit den Choleravibrionen übereinstimmen. Angesichts der zahlreichen Versuchsfehler, die bei der Serodiagnostik zu berücksichtigen sind, wird man des weiteren fordern müssen, dass diejenigen, welche behaupten, Choleravibrionen ausser Zusammenhang mit Cholerakranken gefunden zu haben, eingehend darüber berichten, auf welche Weise sie diese Vibrionen identifiziert haben. Die einfache Angabe, welche

man jetzt häufig findet, dass die Vibrionen sich nach der Pfeifferschen Reaktion wie Choleravibrionen verhalten hätten, darf unter keinen Umständen als genügend angesehen werden. Soweit ich die Litteratur übersehen kann, kommen bislang 29 Befunde von Choleravibrionen in Wasser in Betracht, die den aufgestellten Postulaten gerecht werden und nach dem Stande unserer heutigen Kenntnisse von den echten Choleravibrionen nicht zu unterscheiden und mit Wahrscheinlichkeit demnach als echte Choleravibrionen anzusehen sind. Veröffentlichungen über diese Vibrionen finden sich bei Pfeiffer und Issaeff (134) und Pfeiffer (128). Über bislang nicht veröffentlichte Befunde in dieser Richtung verfügt ausserdem der Verfasser (neun Kulturen). Alle diese Vibrionen wurden zu Cholerazeiten in Gewässern bezw. Brunnen in Choleragegenden gefunden. Ausserdem finden sich Angaben über den erfolgten Nachweis von Choleravibrionen in Wasser, abgesehen von den im I. Jahrgang S. 842 Besprochenen, noch bei Körber (98), Hankin (69, 70, 72), v. Esmarch (36), Friedheim (45), Kimmle (93), Fraenkel (43), Netter (118) und Kaufmann (92).

Die Ergebnisse der neueren Untersuchungen lassen in der früher vorgeschlagenen Methodik zur Untersuchung choleraverdächtigen Materials (I. S. 824) eine Änderung nicht notwendig erscheinen. Als Ergänzung würde nur noch neben der Pfeifferschen Reaktion oder anstatt derselben die vorhin beschriebene Serodiagnostik in vitro (Agglutinin- oder Paralysinreaktion) erforderlich sein. Diese führt man entweder nach der von Bordet vorgeschlagenen Weise aus, oder man verdünnt ein hochwertiges Cholera-Immunserum im Verhältnis von 1 : 10, 1 : 50 und 1 : 100 mit Peptonlösung und beschickt diese Mischungen mit einer kleinen Öse voll (etwa 2 mg) einer etwa 8—12stündigen Agarkultur der zu untersuchenden Vibrionen. Gleichzeitig werden Kontrolgläschen in derselben Weise hergestellt, indem man anstatt des Immunserums das Serum eines normalen Tieres anwendet. Bleiben die Kontrolröhrchen diffus getrübt, selbst bei der stärkeren Konzentration des Serums, während die mit Immunserum beschickten Röhrchen die weiter oben besprochene Flöckchenbildung und Sedimentierung, selbst bei der stärkeren Verdünnung aufweisen, so ist die Diagnose auf Cholera nach dem Stande unserer heutigen Kenntnisse als gesichert anzusehen. Es empfiehlt sich, diese Reaktion nur dort auszuführen, wo man bereits eigene Erfahrungen über dieselbe besitzt. Wo das nicht der Fall ist, sollte man nach Auffindung choleraverdächtiger Vibrionen das Material an ein geeignetes bakteriologisches Laboratorium einsenden.

---

b) Febris recurrens (Typhus recurrens, Rückfallfieber, Rückfalltyphus).

Von

I. Hónl, Prag.

Litteratur.

1. Baschenow, Zur Technik der Blutuntersuchung auf Recurrensspirillen. Russisch. Gazeta Botkina. 1892. Ref. Baumgartens Jahresbericht. 1892.
2. C. Günther, Über die Färbung der Recurrensspirillen in Blutpräparaten. Fortschritte der Medizin. 1885. Nr. 23. S. 755 und Lehrbuch der Bakteriologie. 1895.
3. Mamurowski, Die Färbung der Recurrensspirillen. Russisch. Medicinskoe Obozrenie. Bd. 37. 1893. Ref. Baumgartens Jahresbericht. 1892.
4. Derselbe, Über Veränderungen der Recurrensspirillen vor dem Ende des Anfalls. Russisch. Medicinskoe Obozrenie. 1894. Nr. 20. Ref. Baumgartens Jahresbericht. 1895.
5. Derselbe, Ein Fall von intrauteriner Infektion mit Recurrens. Russisch. Virchow-Hirsch Jahresbericht. 1895.
6. N. Nikikorow, Zur Frage der Färbung der Spirochaeten des Rückfalltyphus. Russisch. Wratsch 1887. Nr. 8. Ref. Baumgartens Jahresbericht. 1888. S. 279.
7. Derselbe, Zur pathologischen Histologie der Milz bei Recurrens. Zieglers Beiträge. Bd. XII. 1892. p. 206.
8. J. Tictin, Zur Frage über die Bedeutung der Milz bei Febris recurrens. Centralbl. f. Bakteriologie und Parasitenkunde. Bd. XV. 1894. S. 840.
9. Derselbe, Zur Lehre vom Rückfalltyphus.
   A. Über Beobachtungen an in Glasröhrchen konserviertem Blute von Rückfalltyphuskranken.
   B. Über die Möglichkeit der Übertragung des Rückfalltyphus durch Wanzen.
   Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde. Bd. XXI. Nr. 5. 1897.

In der Lehre vom Rückfalltyphus hat die Ätiologe durch neuere Angaben keine Ergänzung gefunden und es bleibt massgebend das, was im I. Jahrgange der Ergebnisse gesagt worden ist.

Was die Färbung der mit Gramscher Methode dekolorierbaren Spirochaete Obermeieri betrifft, so wurden einige Methoden publiziert.

Die älteste stammt bekanntlich vom Günther (2). Er empfiehlt, das getrocknete Präparat vorher durch 10 Sekunden mit dünner (1—5%) wässeriger Essigsäurelösung von einem Teil seiner Eiweisskörper zu befreien; es wird damit das Hämoglobin aus den Blutscheiben extrahiert und ein grosser Teil des Plasma von dem Glase heruntergewaschen, ohne dass die Fixierung der Bakterien dabei leidet. Trocknet man danach die Deckglaspräparate, so kann man sie wie gewöhnlich färben und man erhält eine ziemlich isolierte Färbung der Spirillen, welche nicht verdeckt sind durch die in gewöhnlichen Präparaten blau gefärbten Scheiben der roten Blutzellen, denn die Blutkörperchen erscheinen nur noch wie blosse Schemen. Die anhaftende Essigsäure muss sorgfältig vor der Färbung entfernt werden. Günther blies zunächst die grösste Menge der Säure ab, liess dann die Gläschen an der Luft trocknen und hielt dann, um die Reste der Säure zu vertreiben, die Deckgläschen, mit der bestrichenen Seite nach unten, einige Sekunden über eine geöffnete Flasche mit Ammoniak.

Diese Methode lässt in manchen Fällen im Stiche und zwar, wenn die Blutschicht sehr lange Zeit an Deckglas angetrocknet und das Präparat so aufbewahrt wurde. Das Plasma ist dann so fest angetrocknet und es gelingt nicht, es mit Essigsäurelösung abzuspülen. Es hat Günther in solchen Fällen folgendes Verfahren mit Erfolg angewendet: es werden die eingetrockneten Schichten mit 2—3% wässriger Pepsinlösung behandelt. Das Plasma wurde in kurzer Zeit peptonisiert, die Bakterien aber blieben erhalten und liessen sich auch nachher gut färben. Die nun auf diese oder jene Weise präparierten Blutpräparate werden mit Weigertscher Anilin-Gentianaviolettlösung sehr rasch gefärbt. Saure Farblösungen tingieren die Spirochaeten nicht.

Nikikorow (6) empfiehlt, wie ja selbstverständlich, bei Herstellung der Präparate die Anfertigung möglichst dünner Blutschichten; dies erzielt er auf die Weise, dass der an einem Deckgläschen anhaftende Bluttropfen mittelst des Randes eines zweiten Deckgläschen, unter einem Winkel von 45° gegen das erste Gläschen gehaltenem, ganz flach ausgestrichen wird. Die Deckgläschen werden hinterher getrocknet und in eine mit Alkohol und Äther gefüllte Schale eingelegt, worin sie einige Stunden bis einen Tag liegen bleiben. Es wird dann mit gewöhnlichen, wässerigen Anilinlösungen gefärbt; die Konturen der roten Blutkörperchen treten deutlich hervor.

Baschenow (1) färbt die Deckgläschen mit Magdahlia-Dahlia und zwar in einem Gemisch von einem Tropfen der gesättigten alkoholischen Lösung der Magdahlia auf 30 ccm Wasser und erwärmt diese Lösung bis zum Aufdampfen; die Präparate werden dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und in Balsam eingelegt. Die Spirochaeten sind dann ebenso intensiv gefärbt, wie die Kerne der Leukocyten.

Die letzte Methode ist von Mamurowski (3) erwähnt; die lufttrockenen und fixierten Präparate werden 1—2 Stunden in konzentrierter alkoholischer Eosinlösung gefärbt und dann mit einer konzentrierten wässerigen Methylenblaulösung 20—30 Minuten unter Erwärmung nachbehandelt; es folgt dann Abspülen im Wasser, Abtrocknen, Einschliessen in Kanadabalsam. Es erscheinen die Spirillen blau, Blutkörperchen rosa tingiert.

In Schnitten gelingt die Färbung der Spirillen sehr schwer (siehe unten Nikikorow).

Von Geisseln und Sporen ist auch in letzten Jahren nichts bekannt geworden.

Eine Kultivation i. e. eine Vermehrung auf irgend einem künstlichen Nährsubstrate ist bis heute nicht erzielt worden. In diesem Momente stehen wir auf derselben Stufe wie in dem I. Bande der Ergebnisse erwähnt wurde: Es gelingt eine Konservierung der Spirillen im Blute oder in einer ½ % Kochsalzlösung; somit sind die Spirillen nur an das Leben in nativen Blut gebunden. Dieselben wurden bis jetzt weder in Se- oder Exkreten der Kranken gefunden.

Was den anatomischen und histologischen Befund anbetrifft, so ist die Untersuchung vom Nikikorow (7) zu erwähnen. Schon in einer früheren Arbeit (1887): „Die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Milz bei Recurrens“ (Inaugural-Dissertation) teilt Nikikorow einige Beobachtungen welche er an Recurrensmilz gemacht hatte, und deren Schlüsse wir hier resumieren wollen. Nach ihm findet man „in dem vergrösserten Organe Veränderungen der ganzen Pulpa, ausserdem aber noch eigentümliche Herderkrankungen. Die Veränderungen der Pulpa beziehen sich auf die Blutfüllung der kavernösen Venen und auf die Vergrösserung der Zellenelemente, des intervenösen Stromas. Die Herdveränderungen erscheinen in doppelter Form, entweder in Form von grösseren oder kleineren Infarkten, welche mikroskopisch grosse Ähnlichkeit mit embolischen haben und welche wahrscheinlich ebenfalls durch Aufhören der Blutcirkulation in bestimmten Partien des Milzgewebes, also infolge von Thrombosis der Blutgefässe entstehen, oder man findet in der vergrösserten Milz für Recurrens charakteristische kleine miliare Herderkrankungen, welche die Follikel oder einen Teil derselben einnehmen. Makroskopisch haben solche Partien eine gelbliche Färbung, oft sind dieselben von einem roten kleinen Saume umgeben, bisweilen erscheinen sie, besonders wenn sie einen etwas grösseren Umfang erreicht haben, gleichsam erweicht. Mikroskopisch findet man in solchen Herden der Follikel eine Hyperplasie der Lymphzellen, wobei die Zellen grösstenteils nekrotisiert erscheinen, mit Kernen, welche die kernfärbenden Farben nicht aufnehmen; in der Peripherie solcher Herde liegen oft Partien hämorrhagischer Infiltration. Solche nekrotische Partien erwähnen alle späteren Untersucher, wobei einzelne von ihnen auf Ähnlichkeit mit kleinen

Eiterherden hinweisen, dieses jedoch mit Reserve aussprechen, indem sie die erwähnte Ähnlichkeit für eine bloss äusserliche halten und den Inhalt nicht für Eiter, sondern für Detritus und nekrotische Zellen erklären."

In der zweiten Publikation beschreibt Nikikorow ebenfalls den pathologisch-anatomischen Befund der Milz eines Kranken, welcher während eines Recurrensanfalles gestorben war. Die Spirillen wurden sowohl im Blute intra vitam gefunden, als auch bei der Sektion und zwar hier im Milzsafte. Diese war um mehr als das $2^1/_2$fache vergrössert; die Konsistenz ziemlich fest, das Parenchym aber etwas brüchig, die Schnittfläche von braunroter Farbe und es hoben sich an der Schnittfläche hellgelbliche Partien ab, welche Stecknadelknopf- bis Hanfkorngrösse besitzen. Zur Konservirung bewährte sich das Gemisch von Foà zur Fixation von Hämoglobin (Herstellung derselben geschieht durch Zusammengiessen gleicher Teile einer 5% wässerigen Lösung von Kali bichromicum und einer gesättigten Sublimatlösung in physiologischer Kochsalzlösung). Kleine Stückchen wurden binnen 24 Stunden gut fixiert, darauf folgt Alkoholbearbeitung (im warmen Raume) und Parafineinbettung. Was die Färbung der Spirillen anbelangt, so erzielte Nikikorow die besten Resultate dadurch, dass er zu den Methylenblaulösungen solche färbende Substanzen zusetzte, welche das Methylenblau aus dem Gewebe verdrängen (Tropaeolin oder Fluorescin). Die von Nikikorow angewendete Mischung bestand aus „5 Teilen einer 1% spirituösen Tropaeolinlösung, aus 10 Teilen einer konzentrierten wässerigen Methylenblaulösung und aus 10 Teilen Wasser. Die Mischung hat unter beständigen Umschütteln zu geschehen, hierauf kann man zu 25 ccm der Mischung 2—5 Tropfen einer schwachen Ätzkalilösung (1 : 1000) hinzufügen". Die Färbung kann mehrere Stunden andauern. Die Spirillen waren blassblau gefärbt und liessen sich ziemlich klar unterscheiden.

Die histologischen Veränderungen an den Schnitten der Milz waren im ganzen analog den früher erwähnten. Das Reticulum der Pulpa war verdickt, die Zahl der Pulpazellen vermehrt, das Endothel der stark mit Blut gefüllten und ausgedehnten Venen war stark gequollen. In den Venen gewöhnliche Leukocyten und Zellen mit Kernen, die in Chromatinkörnchen zerfallen waren, weiter Phagocyten mit eingeschlossenen fragmentierten weissen oder roten Blutkörperchen, und grosse Zellen mit bläschenförmigen Kernen. In dieser veränderten Pulpa befanden sich eigentümliche Herderkrankungen (Nekrosen), welche grösstenteils von einer hämorrhagischen oder fibrinös koagulierten feinen Zone umgeben waren.

Solche nekrotischen Herde zeigen an der Peripherie eine Phagocytose und befanden sich in vielen Malpighischen Körperchen. Innerhalb derselben befanden sich die Recurrensspirillen; die grösste Zahl der Spirillen befand sich an solchen Stellen, wo die Nekrotisierung der Zellen nach keine hohe Stufe erreicht hatte; dort wo die Herde fast ganz nekrotisch waren, waren entweder keine Spirillen vorhanden oder nur in geringer Zahl, sowohl frei

zwischen den Zellenelementen, als auch in Zellen eingeschlossen. Es war schwierig zu konstatieren, ob die Spirillen sichere Anzeichen von Degeneration und Absterben besitzen, sicher jedoch waren viele Spirillen enthaltende Mikrophagen bereits nekrosiert. Die Mikrophagen waren bisweilen von Makrophagen verschluckt.

Was die Beurteilung der pathologisch anatomischen Untersuchung in Bezug zu den Angaben Metschnikoffs betrifft, so kann man nichts positives konkludieren. Dass aber die Spirillen nach Meinung von Metschnikoff nicht verändert werden, ist durch gleich zu erörternde Beobachtung Mamurowskis auszuschliessen.

Mamurowski (5) konnte schon in ungefärbten Präparaten 10 bis 20 Stunden vor dem Beenden des Anfalls Veränderung der Recurrensspirillen beobachten. Nach ihm strecken sich die Spirillen zu fast geraden Fäden aus und das Protoplasma gewinnt ein körniges Aussehen. Färbt man die Präparate mit Erwärmung 15—25 Minuten lang mit Anilinfuchsin, so sieht man, dass gefärbte und ungefärbte Stellen in manchen Spirillen rosenkranzartig abwechseln. Mamurowski will dies auf ein ungleichmässiges Absterben des Protoplasmas beziehen. Diese Beobachtung ist geeignet vielleicht ein Licht in die Frage über das Schicksal der Spirillen im Organismus zu bringen.

Ferner wurde die Lehre von der Bedeutung der Milz bei Febris recurrens um ein wenig ergänzt. Wie bekannt aus dem I. Jahrgange der Ergebnisse hat nämlich Soudakewitsch angegeben, dass entmilzte, nachträglich künstlich mit recurrensspirillenhaltigem Blute infizierte Affen immer zu Grunde gehen; daraus deduziert Soudakewitsch, dass ein splenektomierter Organismus eine unbeschränkte Entwickelung der Spirillen begünstigt, während die normalen Tiere, d. h. nicht entmilzte nach einem Anfall gewöhnlich genesen.

Hiervon ganz abweichende Resultate hat bekanntlich Tictin (8) bei der Kontrolle der Soudakewitschschen Versuche erhalten. Seine splenektomierten Affen, welche mit einigen Tropfen Blut von Rückfalltyphus unter die Haut infiziert waren, genasen und erlangten sogar auch eine Immunität gegen diese Krankheit. Die milzlosen Affen überwinden die Krankheit schwieriger als normale. Im Blute der milzlosen Affen konnte man weder während der Anfälle noch nach denselben Erscheinungen der Phagocytose nachweisen. Affen, die (bei subcutaner Infektion) immun gegen Febris recurrens sind, bleiben immun auch nach der Milzexstirpation.

Dies bestätigt Tictin in seiner neuen Arbeit über Rückfalltyphus und zwar bei einer anderen Untersuchung; er erwähnt nur vorübergehend, dass durch seine neuen Experimente an splenektomierten Affen „das Faktum vollauf bestätigt wird, dass solche Affen die Krankheit gut überstehen, genesen und Immunität erlangen."

Infolge dieses Widerspruches zwischen den Soudakewitschschen und Tictinschen Resultaten bleibt die Frage offen, aus welchen Gründen und wo die Spirillen im entmilzten tierischen Organismus zu Grunde gehen. Denn nach den bereits bekannten Untersuchungen Metschnikoffs verschwinden die Spirillen während der vorkritischen Temperaturerhöhung völlig aus dem Blute, sammeln sich in der Milz an und gehen hier durch Phagocytose zu Grunde. Die Versuche Metschnikoffs beziehen sich nur auf normale Affen und nicht auf splenektomierte. Es ist demnach nach der Meinung Tictins möglich, dass eventuell Zellelemente anderer Organe die Rolle der Milz bei splenektomierten Tieren übernehmen, was jedoch aber Tictin nicht bewiesen hat.

Durch neuere Versuche scheint die Frage, ob die Phagocyten imstande sind nur abgestorbene Leukocyten aufzunehmen oder, wie Metschnikoff behauptet, noch lebensfähige und virulente, gelöst. Es will nämlich Tictin (9) durch seine neuen Beobachtungen bewiesen haben, dass die Leukocyten nur bereits abgeschwächte Spirochaeten aufnehmen können. In seinem Aufsatze „Über Beobachtungen an in Glasröhrchen konserviertem Blute von Rückfalltyphuskranken" hat er gezeigt, dass die Spirochaeten in Glasröhrchen, welche bei Zimmertemperatur gehalten waren, sich in einiger Zeit zu bewegen aufhören; dann schwellen die Spirochaeten an, werden gewissermassen „gallertig", zerfallen in Körner, verschmelzen miteinander zu Gruppen, wobei es nach einer Zeit nur mit Mühe gelingt in einer solchen Gruppe die Grenzen der einzelnen Spirillen zu bestimmen. Manchmal ist dieses in den central gelegenen Stellen völlig unmöglich. In diesem Falle erscheint eine solche Gruppe in der Form einer glasartigen Masse, in der Körner verschiedener Grösse verstreut sind und aus der an einigen Stellen die gequollenen, schwach konturierten Endstücke der sie bildenden Spirillen hervorragen. Durch mikroskopische Präparate hat Tictin sowohl Leukocyten mit eingeschlossenen, gut erhaltenen, wie auch Leukocyten mit degenerierten Spirochaeten konstatiert, während er in Präparaten von Menschen oder Affen keine deutliche Phagocytose entdecken konnte. Nachdem also die Aufnahme der Spirochaeten von Leukocyten in den Glasröhrchen erfolgt, so kommt Tictin zum Schlusse, dass die Leukocyten des Blutes nur schon abgeschwächte Spirochaeten aufnehmen können; er behauptet sogar, dass die gut erhaltenen und färbbaren Spirochaeten auch schon abgeschwächt sind. Es soll nämlich die Anwesenheit der intakten Spirochaeten in den Phagocyten noch nicht als Beweis dienen, dass diese Spirillen nicht bereits im Momente des Verschlungenwerdens seitens der Zellen abgeschwächt waren.

Bis jetzt waren wir auch vollends im Unklaren über den Modus des Zustandekommens einer Infektion beim Menschen. Es bestand über die natürliche Ansteckung nur eine theoretische Meinung und zwar von Klebs (I. Band der Ergebnisse). Mit Bezugnahme auf die ermittelte Thatsache, dass Flöhe

Milzbrandbacillen aufnehmen, weist Klebs auf die Möglichkeit einer Ansteckung durch blutsaugende Hautparasiten hin, ein Infektionsmodus, welcher neuerdings auch bei der Pest teilweise supponiert wird. Diese Vermutung ist jetzt durch Beobachtungen und experimentelle Untersuchungen von Tictin wahrscheinlicher gemacht.

Tictin konstatierte in einer nach Odessa durch einen Matrosen eingeschleppte Recurrensepidemie, dass die Krankheit durch Insekten vermittelt wird, welche mit infektionsfähigem Blute angefüllt sind. Er fand nämlich in dem Blute von Wanzen, welche in den Matratzen der an Rückfalltyphus Leidenden während eines Anfalles gefangen wurden, freiliegende, und in Phagocyten eingeschlossene und zum Teile degenerierte Spirillen. Auch experimentell hat er bewiesen, dass Wanzen die Recurrensspirillen durch Ansaugung in sich aufnehmen können. Nachdem er die Wanzen an der Haut eines Kranken während des Fieberanfalles ansaugen liess, zerdrückte er die Insekten und konstatierte, dass in dem Blute sich wirklich Spirillen befinden. Um aber zu beweisen, dass die Spirochaeten nicht in dem Verdauungskanale der Wanzen ihre Infektionsfähigkeit einbüssen, liess er Wanzen von einem mit experimentellem Rückfalltyphus behafteten Affen ansaugen und injizierte dann das Blut der zerdrückten Wanzen einem andern Affen unter die Haut. Schon nach 64 Stunden fand man Spirochaeten im Blute der Affen.

Der Infektionsmodus kann nach Tictin ein zweifacher sein. Die Wanzen können von einem Kranken auf einen Gesunden übergehen und während des Bisses führen sie die Spirochaeten am Stachel oder in der Mundhöhle anhaftend in die neue Wunde ein. Oder die mit Spirochaeten vollgesaugten Wanzen werden, wenn sie auf die Haut eines Gesunden gekrochen sind, zerdrückt beim Kratzen der juckenden Stellen. Entweder durch den Biss oder durch das Kratzen entstehen kleine Risse, in welche Blut von den zerdrückten Wanzen hineindringen kann.

Man könnte wohl an der Untersuchungsweise von Tictin einiges beanstanden, doch bleibt diese Erfahrung ziemlich lehrreich, obzwar auch eine andere Übertragung der Krankheit sicherlich existieren wird.

Was die intrauterine Übertragung der Spirillen auf Föten, deren Mütter während Gravidität an Recurrens erkrankt waren, anbetrifft, so ist ein neuer Beitrag zu dieser Frage geliefert worden, und zwar durch den Fall von Mamurowski (5). Patientin abortierte im zweiten Anfall der Recurrens und in dem viermonatlichen Fötus fanden sich zahlreiche Spirillen. Die Milz zeigte aber keine Recurrenssymptome.

B. INNERE KRANKHEITSURSACHEN.

Vererbung und erbliche Krankheiten.

Von

O. Lubarsch, Rostock.

Siehe Nachtrag.

II. ALLGEMEINE PATHOLOGISCHE MORPHOLOGIE UND PHYSIOLOGIE.

A. STOFFWECHSEL-PATHOLOGIE.

1. Fieber.

Von

L. Krehl, Jena.

Einleitung.

Litteratur.

1. Krehl und Matthes, Archiv f. exp. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 38. S. 284.
2. Löwit, Vorlesungen über allgemeine Pathologie. 1. Heft. Die Lehre vom Fieber. Jena 1897.
3. Unverricht, Über das Fieber. Volkmanns Vorträge. N. F. Nr. 159.

Seit dem letzten Bericht über das Fieber von F. Kraus (Ergebnisse der allgemeinen pathologischen Morphologie und Physiologie 2. Bd. 1895) ist als umfassendes Werk Löwits Darstellung der Lehre vom Fieber erschienen. Unter ausführlicher Berücksichtigung der deutschen und ausländischen Litteratur und unter stetem Zurückgehen auf die physiologischen Verhältnisse wird der fieberhafte Prozess in all seinen Verhältnissen und Beziehungen besprochen. Wir gehen auf den reichen Inhalt des Werkes nicht weiter ein, weil es unseres Erachtens ganz unmöglich ist, den Inhalt der zusammenfassenden Darstellung eines Gegenstandes knapp wiederzugeben. Indessen möchten wir das treffliche Werk allen, die sich für das Fieber interessieren und sich mit dem Gegenstande beschäftigen wollen, auf das dringendste empfehlen.

Auch Unverricht bespricht in seinem klinischen Vortrage mancherlei Seiten des fieberhaften Prozesses. Doch gipfeln seine Ausführungen darin, den Nutzen oder Schaden desselben zu diskutieren und gegen einander abzuwägen. Wir kommen deshalb im nächsten Abschnitt darauf zurück.

Über die Pathologie und speziell über die thermischen Verhältnisse im Fieber ist seit dem letzten Bericht von F. Kraus (l. c. 676 und 678) nur eine Untersuchungsreihe von Krehl und Matthes veröffentlicht worden. Wir beobachteten mit dem Rubnerschen Kalorimeter die Wärmeabgabe und Wärmebildung an Tieren, bei denen mittelst der verschiedensten Einwirkungen fieberhafte Temperatursteigerungen erzeugt waren. Die Aufgabe war, zu erfahren, ob die Erhöhung der Eigenwärme bei ätiologisch verschiedenen Fiebern auf die gleiche oder auf verschiedene Weise zustande komme. Diese Frage konnte als entschieden bisher noch nicht angesehen werden, weil methodisch einwurfsfreie Beobachtungen über die Mechanik der Temperatursteigerung bisher nur an sehr wenigen Arten von Fieber angestellt sind, und weil alle nur sehr kurze Zeiträume umfassenden Untersuchungen des Gewechsels wegen eines möglicherweise verschiedenen Verhaltens verschiedener Fieberperioden der Kontrolle durch Beobachtung längerer Zeiträume bedürfen. Von der Beantwortung dieser Fragen hängt aber das Problem der Einheit oder Vielheit des fieberhaften Prozesses ab. Es ergab sich nun, dass im Fieber fast immer die Wärmebildung und Wärmeabgabe gesteigert ist — im Mittel etwa um 20 %. Das stimmt sehr gut überein mit den vorzüglichen kalorimetrischen Untersuchungen von Nebelthau und zahlreichen Beobachtungen des Gaswechsels. Auf Grund des vorhandenen Materials lässt sich demnach sagen, dass auch am fiebernden Organismus ebenso wie am gesunden Spaltungen und Oxydationen die einzige Quelle der Wärme sind. Denn die kalorimetrisch bestimmte Erhöhung der Wärmeproduktion ist nach zahlreichen Beobachtungen genau so gross wie die durch Messung der Sauerstoffabsorption gefundene.

Warum in einzelnen Fällen von Fieber und besonders in einzelnen Stadien desselben die Erhöhung der Wärmeproduktion ausbleibt, wird bis zu einem gewissen Grade aufgeklärt, und es ergiebt sich wiederum, dass für das Verständnis der fieberhaften Temperatursteigerung durchaus aller Wert auf ein mangelhaftes Funktionieren der wärmeabgebenden Apparate zu legen ist. Ob ein Fieber mit Erhöhung der Wärmebildung oder ohne solche einhergeht, hängt nicht von seiner Ursache, von seiner Art ab, sondern von besonderen Momenten. Das vorliegende Material berechtigt uns durchaus an der Einheit des fieberhaften Prozesses festzuhalten.

Sehr interessant sind die nahen Beziehungen des Fiebers zu den mit subnormalen Temperaturen einhergehenden Kollapsen. In beiden Fällen ist die Wärmeabgabe eingeschränkt: dort relativ, hier absolut. Aber in diesem ist die Wärmeproduktion erniedrigt, in jenem erhöht. Und es vermögen die

gleichen Momente Fieber und Kollaps zu erzeugen, je nachdem sie in geringem oder starkem Grade einwirken.

Ist das Fieber nützlich zur Heilung der fieberhaften Krankheiten?

Litteratur.

1. H. Buchner, Biologie und Gesundheitslehre. Verhandlungen der Naturforscherversammlung zu Frankfurt. 1896. Allgem. Teil.
2. Bumm, Der Mikroorganismus der gonorrhoischen Schleimhauterkrankung — Gonokokkus Neisser. 2. Aufl. Wiesbaden. 1887.
3. Cantani, Verhandlungen des 10. internationalen Kongresses zu Berlin. 1890. 1. Bd. S. 152.
4. Cheinisse, Comptes rendus 122. S. 35.
5. Chelmonski, Deutsche med. Wochenschr. 1891. S. 496.
6. Curschmann, 1. Kongr. f. innere Med. 1882. S. 103.
7. Diskussion über Gonorrhoe. 4. Kongr. d. deutschen dermatol. Gesellschaft. Breslau 1894. S. 166.
8. Donat u. Geza, Wiener med. Wochenschr. 1894. Nr. 30, 31, 32.
9. Eber, Ztschr. f. Veterinärkunde. VI. H. 12.
10. Filehne, Proceedings of the Physiolog. Society. S. XXI. 1894 in Journal of physiol. 17. S. XXI.
11. Finger, Ghon u. Schlagenhaufer, Archiv f. Dermatologie u. Syphilis 38. S. 3 u. 276.
12. Finkler, Pflügers Archiv 29. S. 235.
13. Flügge, Die Mikroorganismen. 2. Aufl. Leipzig 1886.
14. Forster, Hygienische Rundschau 2. 1892. S. 869.
15. C. Gerhardt, 1. Kongress f. innere Med 1882. S. 107.
16. Grancher et Ledoud-Lebard, Archives de médecine expérimentale 1892. p. 1.
17. Heidenhain, Pflügers Archiv. 3. S. 504.
18. Heidenreich, Petersburger med. Wochenschr. 1876. Nr. 1. Ref. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1876 S. 517.
19. Hildebrandt, Virchows Archiv. 121. S. 1.
20. Jürgensen, Kongr. f. innere Med. 1885. S. 177.
21. Kast, Referat über Antipyrese. Kongr. f. innere Medizin. 1896. S. 37.
22. G. u. F. Klemperer, Berliner klin. Wochenschr. 1897. Nr. 18.
23. Krehl, Archiv f. klin. Med. 51. S. 416.
24. Leyden u. Fraenkel, Virchows Archiv. 76. S. 104.
25. Liebermeister, Volkmanns Vorträge. Nr. 18, 19, 31.
26. Derselbe, Zahlreiche Abhandlungen in den ersten Bänden des Archivs f. klin. Medizin.
27. Derselbe, Handbuch der Pathologie und Therapie des Fiebers. Leipzig 1875.
28. Derselbe, 1. Kongress f. innere Med. 1882. S. 84.
29. Litten, Virchows Archiv. 70. S. 10.
30. Loewy u. Richter, Deutsche med. Wochenschr. 1895. Nr. 15.
31. Dieselben, Virchows Archiv. 145. S. 49.
32. Momont, Annales de l'institut Pasteur. 6. 1892. p. 21.
33. Müller, Ztschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 20. S. 245.
34. Naunyn, Archiv f. exper. Pathol. 18. S. 49.
35. Pasteur, Comptes rendus. 91.
36. Derselbe, Comptes rendus. 1880.
37. Phisalix, Archives de physiologie. 1893. p. 217.
38. Pipping, Studier över Pneumococcus. Helsingfors 1886.
39. Derselbe, Fortschritte der Medizin. 1886. Nr. 14.
40. Pflüger, Sein Archiv. 14. S. 513.
41. Riess, Berliner klin. Wochenschr. 1875. Nr. 50.

42. Riess, 1. Kongr. f. innere Medizin. 1882. S. 89.
43. Rovighi, Prager med. Wochenschr. 1892. Nr. 26.
44. Derselbe, Centralbl. f. Bakteriologie. 1890.
45. Derselbe, Rassegn. delle Sc. med. 1889. Nr. 4, 5, 6, 7. Ref. Centralbl. f. Pathol. 1. S. 379.
46. De Simone, Il Morgagni 1885.
47. Sternberg, Med. News. 1887. 30. April.
48. Ughetti, Das Fieber. Deutsch. Jena 1895.
49. Unverricht, Deutsche med. Wochenschr. 1883. Nr. 5. 1887. Nr. 21, 22. 1888. Nr 37, 38. 1890. Nr. 2.
50. Derselbe, Kongr. f. innere Medizin. 1896. S. 92.
51. Derselbe, Über das Fieber. Volkmanns Vorträge. N. F. Nr. 159.
52. Verhandlungen des Kongresses f. innere Medizin. 1882. S. 84 ff. „Über antipyretische Behandlungsmethode."
53. Verhandlungen des Kongresses f. innere Medizin. 1885. S. 118 ff.
54. Völsch, Zieglers Beiträge. Bd. II.
55. Wagner, Annales de l'institut Pasteur. 3.
56. Derselbe, Centralbl. f. Bakteriologie. 1891. 9. S. 322.
57. Walter, Centralbl. f. Bakteriologie. 1891.
58. Derselbe, Archiv f. Hygiene. 12. 1891. S 329.
59. Welch, Medic. News. 1888. Cit. nach dem Jahresbericht von Virchow-Hirsch.
60. Werhovsky, Zieglers Beiträge. 18. S. 72.
61. Yersin, Annales de l'institut Pastenr. 2. 1888. S. 60.
62. Zeehuisen, Archiv f. exper. Pathol. 35. S. 181 u. 375.
63. Ziegler, Kongr. f. innere Medizin. 1895. S. 345.
64. Derselbe, Münchener med. Wochenschr. 1896. Nr. 43.

Die Vorstellungen über den Sinn oder, wenn der Ausdruck erlaubt ist, den Zweck, den Nutzen oder Schaden des fieberhaften Prozesses nähern sich jetzt zu Ende des Jahrhunderts ersichtlich wieder denen in der ersten Hälfte desselben herrschenden. In der verschiedensten Weise war seit Jahrhunderten, ja Jahrtausenden dem Gedanken Ausdruck gegeben worden, dass dem Fieber schliesslich doch etwas für den erkrankten Organismus nützliches, ein Heilbestreben der Natur gegen das fiebererregende Moment inne wohne. Erst um die Mitte unseres Jahrhunderts wurde diese Anschauung mit Erfolg bekämpft und an ihrem Wandel ist keiner in gleichem Masse beteiligt, wie der um die Kenntnis der Wärmeregulation und Fieberpathologie so hoch verdiente Liebermeister. In seinem grossen und grundlegenden Werke über das Fieber (1875) werden alle Nachteile und Gefahren des fieberhaften Prozesses dargelegt, und diese Anschauungen sind seitdem überall bei Ärzten und besonders im Publikum heimisch geworden. Jeder, der fiebernde Kranke zu behandeln hat, weiss, wie verbreitet und tief gewurzelt bei manchen Kranken gerade die Furcht vor dem Fieber ist.

In ärztlichen Kreisen begannen sich bald Zweifel an der ausschliesslich deletären Bedeutung der Temperatursteigerung zu regen (z. B. Naunyn, Curschmann, Riess, Gebhardt, Finkler, Pflüger u. a.). Besonders hat Unverricht widerholt nachdrücklichst darauf hingewiesen, dass das Fieber keineswegs alle ihm von Liebermeister zugesprochenen schädlichen Ein-

wirkungen ausübe, ja dass es im Gegenteil dem infizierten Organismus wohl sogar Nutzen schaffe, und diese Vorstellung beginnt neuerdings besonders auf Grund bakteriologischer Erfahrungen unzweifelhaft an Boden zu gewinnen. Es verlohnt sich wohl, den Versuch einer kritischen Betrachtung der Frage zu machen, und es dürfte sich dabei ergeben, dass vorerst noch vielmehr Vermutungen und Ahnungen, als gesicherte Beobachtungsresultate unsere Vorstellungen leiten.

Die Frage muss gestellt werden: wird eine mit Fieber einhergehende Krankheit durch das gleichzeitige Bestehen des Fiebers günstig oder ungünstig beeinflusst? An sich ist der fieberhafte Prozess natürlich schädlich, wie ohne weiteres klar ist. Denn er verschlechtert den Appetit, steigert den Stoffzerfall und ist ausserdem der Ausdruck einer Schädigung des Organismus. Das sind alles bedenkliche Dinge und die Frage kann nur lauten: wird die einmal bestehende Grundkrankheit durch das Fieber im günstigen oder ungünstigen Sinne beeinflusst? Was am Fieber kann dabei das wirksame sein? Soviel ich sehe, würde man zwei seiner Erscheinungen für unseren Zweck in Betracht ziehen müssen: die Erhöhung der Eigentemperatur und die Steigerung der Oxydationen. In den vorliegenden Beobachtungen ist fast ausschliesslich auf die erstere Wert gelegt worden.

Man wird sich zunächst wundern, dass so fundamentale Fragen nicht schon längst und zwar auf Grund der klinischen Erfahrung entschieden sind. Und doch stehen deren Verwertung gerade für diese Aufgabe grosse, ja vielleicht unübersteigliche Hindernisse entgegen. Die Beobachtung des unbeeinflussten Kranken kann keine Entscheidung bringen. Denn auch bei der gleichen Infektionskrankheit ist die Gefahr in verschiedenen Epidemien ausserordentlich verschieden. Das hängt mit der wechselnden Virulenz der Infektionsträger zusammen. Und wenn die äusseren und persönlichen Verhältnisse von verschiedenen Kranken zu einem Vergleich des Verlaufes ihrer Krankheit berechtigen, so wird doch die Temperatursteigerung durch so viele Momente beeinflusst und kann sich bei gleichartigem Verlaufe der Krankheit so verschieden und andererseits bei ganz differentem Decursus morbi so ähnlich gestalten, dass auf die Beobachtung ihres Ganges hin Schlüsse über den Vorteil febrilen und afebrilen Verlaufs der betreffenden Krankheit kaum gebaut werden können. Und das Verhalten der Kranken in der Krankheit nach „antipyretischer“ Behandlung gestattet erst recht keine Schlüsse. Zwar gilt es als erwiesen, dass mit Anwendung der Kaltwassermethode die Mortalität von Infektionskrankheiten speziell des Abdominaltyphus sich entschieden vermindert habe, wenn auch Liebermeister selbst eine vielleicht mit dem Verfahren in Zusammenhang stehende Häufung der Recidive anmerkt. Wer würde aber jetzt noch diese Verbesserung der Statistik auf die Herabsetzung der Temparatur als solche zu beziehen wagen! Mindestens zahlreiche Ärzte sehen die wichtigsten Vorzüge der Bäderbehandlung in ganz anderen Dingen, in ihrer

Einwirkung auf Nervensystem, Atmungswerkzeuge, Haut und Appetit. Jedenfalls geben die Verhandlungen des letzten Kongresses für innere Medizin dieser Anschauung vorwiegend Ausdruck. Und wer selbst der Herabsetzung der pathologisch erhöhten Eigenwärme den Hauptvorteil zuzusprechen geneigt ist, wird doch einräumen müssen, dass von einem Beweis, von irgend welcher Sicherheit der Anschauung keine Rede ist.

Die Ergebnisse der medicamentös-antipyretischen Behandlung sind für Aufgabe erst recht nicht zu verwenden. Denn alle Stoffe, welche die Temperatur herabzusetzen vermögen, erzeugen im Organismus gleichzeitig mancherlei andere Erscheinungen, und es müsste natürlich deren Bedeutung für den Verlauf von Infektionskrankheiten klar gestellt sein, wenn man die durch Medikamente bedingte Verminderung der Eigenwärme in ihrem Einfluss schätzen will. Ich meine also, aus den in dieser Weise behandelten Krankheitsfällen darf für unsere Frage nichts erschlossen werden. Allerdings auch nicht die Nützlichkeit des Fiebers. Man hat vielfach gesehen, dass Kranke, deren Temperatur durch antipyretische Medikamente tief gehalten wurde, sich schlechter befanden als nicht behandelte (darüber existieren vielerlei Erfahrungen, s. z. B. Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin 1885). Das ist bei der notorischen Giftigkeit vieler, ja der meisten Antipyretica nichts Wunderbares. Denn die Kranken, welche am wenigsten günstig beeinflusst, ja beinahe geschädigt wurden, erhielten Medikamente, deren unangenehme Wirkungen später erkannt wurden. Jedenfalls wird durch ihre Verabreichung eine Reihe von eigentümlichen Prozessen im Körper erzeugt, und das setzt so komplizierte Verhältnisse, dass ein genauerer Einblick vorerst noch unmöglich ist.

Wenn also unseres Erachtens ein etwaiger Nutzen des Fiebers durch unsere die Beobachtung am Krankenbett noch nicht erwiesen ist, so ergiebt sie doch jedenfalls, dass hohe Temperaturen auch längere Zoit hindurch sehr wohl ertragen werden können, ohne direkte Gefahren zu bringen. Wir erinnern nur an das Fieber bei Recurrens. Schon die Thatsache, dass die Höhe der Temperatur, welche dem Arzt gefährlich erscheint, durchaus von der Art der Krankheit abhängig ist, dass z. B. 41° ganz anders angesehen werden bei der Pneumonie als bei der Malaria oder Recurrens, schon dies weist daraufhin, dass wenigstens die meisten Ärzte hohe Temperaturen deswegen fürchten, weil sie unter bestimmten Umständen der Ausdruck sehr schwerer Infektionen sind. Das glaube ich, muss allmählich Gemeingut aller, der Ärzte sowohl wie der Laien, werden und das hat gerade auch Unverricht immer hervorgehoben: die Furcht vor hohen Temperaturen als solche ist in dem Masse, wie sie jetzt herrscht, weder durch die ärztliche Erfahrung noch durch die Theorie begründet. Gewiss drohen auch direkt durch Erhöhung der Eigenwärme Gefahren, und natürlich um so eher, je länger solche einwirkt. Nur scheinen uns in der menschlichen Pathologie die kritischen

Temperaturen verhältnismässig nur sehr selten erreicht zu werden und ganz gewöhnlich liegt die Todesursache bei den Infektionskrankheiten in ganz anderen Momenten: Intoxikation, Komplikationen u. a. D.

Ein Punkt möchte uns bei der Erörterung Bedeutung hoher Temperaturen noch als unentschieden erscheinen. Von Liebermeister wurde viel Wert darauf gelegt, dass länger einwirkende höhere Temperaturen die anatomische und chemische Struktur zahlreicher Organe schädigt und zu körnigen wie fettigen Degenerationen derselben führt. Experimentelle Erfahrungen schienen diese Vorstellung zu stützen (Litten, Welch). Später sank aber auch dieser Anhaltspunkt für die Gefährlichkeit hoher Temperaturen an Wert als Naunyn zeigte, dass Kaninchen Wochen lang stark überhitzt werden können ohne Störungen ihrer Organe zu zeigen, wofern nur für ausgiebige Nahrung, Ventilation und Wasserzufuhr gesorgt ist. Merkwürdigerweise ist aber die Frage doch noch nicht endgiltig entschieden. Denn in Zieglers Laboratorium hat neuerdings Werhowsky an Kaninchen, welche mit allen Vorsichtsmassregeln überwärmt wurden, gefunden, dass zunächst immer die roten Blutkörperchen in ausgedehntem Maasse zu Grunde gehen, nächstdem treten Degenerationen der Leber, dann solche von Herz und Nieren ein. Ziegler selbst lässt es unentschieden, wie weit die Entartungen der Organe direkt von der Überhitzung, wie weit sie von der Läsion der Blutkörperchen abhängen. Uns erscheint die Differenz in den Ergebnissen der unter Naunyn und Ziegler ausgeführten Untersuchungen zunächst kaum verständlich und also bei der grossen Bedeutung des Gegenstandes weiterer Aufklärung dringend bedürftig.

Und ebenso wäre es ausserordentlich wünschenswert eingehendere Kenntnisse über die funktionelle Bedeutung solcher Degenerationen zu gewinnen. Denn für die Beurteilung der Bedeutung des Fiebers kommt es ja weniger darauf an, dass sie eintreten, als darauf, ob sie rückbildungsfähig sind und welche funktionellen Störungen sie zur Folge haben. Das erstere ist unbekannt, und über das zweite sind wir nur am Herzen und auch nur in geringem Grade unterrichtet. Welch fand bei Kaninchen mit durch Überhitzung erzeugter fettiger Degeneration des Herzens die Funktionen des Organes intakt, und Krehl konnte irgendwie gesicherte Beziehungen zwischen Leistungsfähigkeit des Herzens und den geringen und mittleren Graden fettiger Entartung nicht feststellen. Wir möchten also sagen: aus der ärztlichen Erfahrung erscheint es uns nicht wahrscheinlich, dass die gewissermassen akute Erreichung hoher Temperaturen auch nur einigermassen häufig direkt zur Todesursache wird. Dagegen sind die länger dauernden Einwirkungen gesteigerter Eigenwärme auf Struktur und Funktion der Organe in noch keineswegs ausreichender Weise aufgeklärt und es würde durchaus voreilig sein darüber bereits jetzt ein bindendes Urteil abgeben, sie etwa als bedeutungslos darstellen zu wollen.

Es fragt sich nun ob direktere Beobachtungsresultate über die Bedeutung des Fiebers für den Verlauf von Infektionskrankheiten vorliegen, ob vielleicht mit Hilfe des Tierversuchs die Verhältnisse besser klar gestellt werden können.

Auch das Experiment hat mit grossen Schwierigkeiten zu kämpfen, weil die Möglichkeit der Einwirkung des Fiebers sich nach zahlreichen Richtungen hin erstrecken kann. Zunächst wäre es denkbar, dass eine Erhöhung der Eigenwärme für Wachstum und Virulenz der die Krankheit erregenden Mikroorganismen Bedeutung hätte. Sicher ist das Gedeihen der Bakterien in höchstem Maasse von der absoluten Temperatur abhängig — das braucht mit Beispielen nicht belegt zu werden — und sicher sind Temperaturen, welche den hochfebrilen nahe stehen schon imstande die Vegetation pathogener Mikroorganismen einzuschränken. Unverricht hat solche Fälle angeführt. Vor allem gelingt es Milzbrandbacillen (Pasteur, Koch) durch Züchtung bei 42—45° in ihrer Virulenz direkt abzuschwächen. Ebenso leiden Wachstum und Virulenz des Fränkelschen Pneumokokkus entschieden, wenn sie über 40° gehalten werden (Pipping, G. u. K. Klemperer). Auch das Wachstum der Erysipelkokken (de Simone), der Rekurrensspirillen (Heidenreich), der Bacillen von Vögel- und Säugetiertuberkulose, der Typhusbacillen (Müller), leidet bei Temperaturen über 40°. Allerdings liegen z. B. für den Typhusbacillus auch entgegenstehende Angaben vor (Sternberg), und ebenso scheinen uns über die Beeinflussung des Gonokokkus durch die Höhe der Temperatur die Akten noch nicht geschlossen zu sein. Jedenfalls kann man aber das sagen, dass eine Reihe von pathogenen Mikroorganismen, und deren liessen sich zu den vorher genannten noch mehr hinzufügen (Flügge), bei Erhöhung der Temperatur, wie sie am fiebernden Organismus sehr wohl vorkommt, in Wachstum und Virulenzbeeinträchtigt werden. Unverricht selbst rät „diese Ergebnisse nur mit grosser Vorsicht auf die Lehre von den fieberhaften Erkrankungen zu übertragen". Wir möchten uns dem vollständig anschliessen. Ja, wir möchten glauben: sie sind direkt überhaupt nicht zu verwerten. Unsere Kenntnisse über die Wärmetopographie des Fiebernden sind unseres Erachtens noch keineswegs ausreichend um festzustellen, welche Temperaturen an den Orten, an denen die Mikroorganismen im infizierten Körper wohnen, wirklich vorhanden sind. Wenn Bakterien im Wachstum und Virulenz wirklich beschränkt werden sollen, so müssen durch eine Reihe von Tagen hindurch Temperaturen von 41, 42, 43° dort herrschen und das dürfte nur an einigen besonderen Orten, vielleicht in der Leber und im Herzen der Fall sein, kaum aber an anderen Stellen. Und andererseits: die Tuberkelbacillen, deren Wachstum durch Temperaturen über 40° ebenfalls beeinträchtigt wird, wohnen Jahre lang in den Lungen der Menschen und Monate lang in denen der Rinder, wachsen langsam in Bauchhöhle und Leber, kurz an Orten, welche jedenfalls zu den wärmsten des Körpers gehören, für die

Temperaturen von 40°, gar nicht unwahrscheinlich sind. Und sie halten sich dabei doch virulent und lebensfähig.

In einer zweiten Reihe von Versuchen infizierten die Forscher Tiere. Ein Teil derselben wird dann erwärmt, ein anderer unbeeinflusst gelassen und der Verlauf der Infektion bei beiden verglichen. Die Überwärmung erfolgt entweder im Brutofen oder durch den Wärmestich nach der Methode von Aronsohn und Sachs.

So sah Walther bei Kaninchen, welche im Thermostaten auf 41—42° erwärmt wurden, eine beträchtlich erhöhte Resistenz gegen die Infektion mit Fraenkels Pneumokokken. Sie war wesentlich geringer, wenn die Erwärmung erst einige Stunden nach der Infektion begann. Es ist nur zu bedauern, dass die Zahl der interessanten und wichtigen Versuche eine verhältnismässig so geringe ist. Filehne impfte Kaninchen mit Erysipelkokken. Tiere, welche auf 37° erwärmt wurden, zeigten sehr rasch den Beginn der Krankheitserscheinungen, doch verliefen dieselben sehr schnell und in ausserordentlich milder Weise, während bei den Kontrolltieren die Krankheitssymptome zwar später, aber sehr viel stärker auftraten. Auch Rovighi konstatierte bei Kaninchen gegenüber der Infektion mit Speichel, Milzbrand und Septikämie ein günstigeres Verhalten erwärmter Tiere. Leider ist mir das Original der Arbeit nicht zugänglich und aus den Referaten das Detail der Versuche nicht zu ersehen. Loewy und Richter wählten den Hirnstich zur Erwärmung der Tiere. Wenn auch dieser, wie die beiden Forscher selbst darlegen, wesentlich andere Verhältnisse schafft als die fieberhafte Erwärmung, so glauben sie doch, dass sie den fieberhaften eher gleichen als die durch Überwärmung gewonnenen. Nach dem Hirnstich hatten Kaninchen Temperaturen von 41—42° und vertragen ebenfalls die Infektion mit Pneumoniekokken und den Bacillen der Hühnercholera und des Schweinerotlaufs wesentlich besser als Kontrolltiere.

Einige Forscher haben infizierte Tiere zum Teil unbeeinflusst gelassen, zum Teil abgekühlt und auch so den Verlauf der Krankheit bei beiden bestimmt (Filehne, Rovighi, Cheinisse, Wagner, Loewy und Richter). Ausnahmslos waren dann bei den abgekühlten Tieren die Erscheinungen wesentlich schwerer und bösartiger. Doch erscheint uns diesen Versuchen nur ein verhältnismässig sehr geringer Wert beizulegen zu sein, und wir befinden uns darüber in völliger Übereinstimmung mit Loewy und Richter. Man wende nicht ein, dass bei den Tieren kein anderes antipyretisches Verfahren angewandt wurde als bei unseren Kranken. Nein, die Eingriffe waren gewaltsame. Die Tiere wurden in Eiskästen oder in kühlem Wasser längere Zeit gehalten. Oder sie wurden mit Guajacol eingerieben oder geschoren u. a. m. Wenn diese Eingriffe schon vom gesunden Tiere erhebliche Anstrengungen verlangen, um überstanden zu werden, kann man sich dann

wundern, dass sie die Widerstandsfähigkeit von kranken, deren Wärmeregulation sicher schon gestört ist, herabsetzen?

Man darf also sagen: durch eine Reihe guter Versuche ist festgestellt, dass Tiere bei Überwärmung im Thermostaten oder durch den Hirnstich manche Infektionen besser überstehen, als die Kontrolltiere. Worin liegt nun das Wirksame beider Eingriffe? Man wird zunächst an die Veränderung der Temperatur denken. Sie ist das beiden gemeinsame und jedenfalls die stärkste auf den Eingriff folgende Erscheinung.

Allerdings spricht ein Umstand gegen ihre ausschlaggebende Bedeutung: es konnten Kaninchen durch Überhitzung vorteilhaft beeinflusst werden gegen die Bacillen der Hühnercholera, und doch werden dabei noch keineswegs Temperaturen erreicht, welche im Körper der so leicht empfänglichen Vögel jederzeit vorhanden sind. Man muss deswegen fragen: was käme denn sonst noch in Betracht? Nun zunächst die Erhöhung der Oxydationen. Die Steigerung des Eiweisszerfalles möchte ich lieber unberührt lassen, weil sie mir wenigstens für den Wärmestich noch nicht völlig sicher erwiesen zu sein scheint. Hält man das Anwachsen der Oxydationen für bedeutungsvoll, so würde das dem früher von Pflüger und Finkler entwickelten Standpunkt entsprechen, dass das Fieber „durch Feuer reinigend heile." Auch Jürgensen und Cantani teilen diese Vorstellung: die Behandlung mit kaltem Wasser nütze vielleicht gerade deswegen, weil sie ja die Verbrennungen steigert. Gewiss sind diese Anschauungen keineswegs abzulehnen, aber sie sind doch auch durchaus nicht erwiesen. Und die Steigerung der Verbrennungen ist eine verhältnismässig so geringe, besonders bei der blossen Überwärmung und beim Wärmestich. Es ist so zweifelhaft, ob nun gerade auch die Mikroben, beziehentlich deren Produkte der vermehrten Wärmeproduktion zuerst zum Opfer fallen, ja so überwiegend wahrscheinlich sind nicht sie es, sondern die von ihnen nekrotisierten Zellen, dass, wenn man an der Bedeutung der erhöhten Oxydationen für diese Frage festhalten will, mindestens erst genaue Beobachtungen angestellt werden müssten.

Jedenfalls liegt es vorerst nahe, den vorteilhaften Einfluss jener beiden Eingriffe der Erhöhung der Temperatur zuzuschreiben. Auf welche Weise kann diese nun günstig wirken? Wir sprachen schon davon, dass es misslich ist, sie einfach das Wachstum und die Virulenz der Bakterien schwächen zu lassen. Und doch könnte bei den Tierversuchen gerade dieses Moment noch viel leichter in Betracht kommen, als bei den Fiebern des Menschen. Denn unzweifelhaft wurde bei jenen die Temperatur durchschnittlich ganz wesentlich höher genommen, als bei diesen. Indessen wäre auch hier vor allen Dingen eingehendere Kenntniss über die fieberhafte Temperaturtopographie wünschenswert. Aber es kommen doch neben der direkten Beeinflussung der Mikroorganismen noch ganz andere Dinge in Betracht. Die Bakterien produzieren Gifte und schädigen dadurch den Körper. Durch ihre

Thätigkeit entstehen ferner Stoffe, welche ihr eigenes Wachstum hemmen und die von ihnen produzierten Gifte unschädlich machen. Das alles ist ja von fundamentaler Bedeutung für die Heilung der Infektionskrankheiten, und wir müssten wissen, in welcher Beziehung zu diesen Vorgängen das Fieber steht, wenn wir seine Bedeutung für den Organismus erschöpfend kennen lernen wollen.

Das Diphtheriegift schädigte nach den Beobachtungen von Loewy und Richter die durch Wärmestiche überhitzten Kaninchen weniger als die unbeeinflussten. Das stimmt überein mit anderen toxikologischen Erfahrungen (Hildebrandt, Zeehuisen, Eber). Umgekehrt zeigen die interessanten Versuche von Kast, dass die Pfeifferschen Typhusantikörper in ihrer Einwirkung auf infizierte Meerschweinchen durch deren Überhitzung keineswegs gehemmt, sondern sogar deutlich befördert werden. Damit sind unseres Erachtens alle Momente in den Bereich der Untersuchungen gezogen. Und die letzten möchten uns wohl besonders bedeutungsvoll erscheinen.

Es ist also begonnen, die Frage nach der Bedeutung des Fiebers nach allen Richtungen hin durchzuarbeiten, und, wenn auch die Anfänge viel versprechen, so sind es doch nur Anfänge und es wäre vermessen, jetzt auch nur Vermutungen auszusprechen, was aus der Sache werden wird. Nur auf die vielfach angewendete Methode mit aprioristischen Erwägungen die Frage entscheiden zu wollen, muss noch mit einem Wort eingegangen werden. Schon von Leyden und Fraenkel wurde als ein für die Nützlichkeit des Fiebers sprechendes Moment die Thatsache angeführt, dass der Vorgang sich in der Tierreihe durch den Lauf der Jahrtausende erhielt. Das musste er unserer Erachtens thun, sobald er eine Reaktion des Warmblüterorganismus gegen bestimmte, in ihren gemeinsamen Eigenschaften erst noch weiter zu erforschende Momente darstellt. Unseres Erachtens ist diese Sache ganz unabhängig davon, ob der Vorgang für den Warmblüterorganismus nützlich oder nicht nützlich ist. Wir wissen ja noch gar nicht, in welcher Beziehung die Temperatursteigerung zu den anderen merkwürdigen gleichzeitig im Körper ablaufenden Vorgängen steht. Solche können für den Verlauf der Infektion — denn um diese handelt es sich ja im wesentlichen — von grösstem Nutzen sein, während das Fieber als notwendiges Attribut, wenn ich so sagen darf, mitentsteht, ohne irgend welchen Einfluss auf die Heilung der Krankheit zu haben. Und selbst, wenn es ein selbständiger Vorgang ist, wenn die Temperatursteigerung als solche ohne Rücksicht auf sie gleichzeitig betrachtet werden darf, so erweist ihre Erhaltung in der Tierreihe noch keineswegs ihren Nutzen für das erkrankte Individuum. Wir möchten diese Art der Schlussfolgerung für eine nicht sachgemässe Verwendung der Darwinschen Prinzipien halten und stimmen durchaus mit den Anschauungen überein, welche jüngst Ziegler in einer sehr interessanten Abhandlung darlegte.

---

2. Neuere Arbeiten zur Pathologie des Stoffwechsels bei anämischen und herzkranken Menschen.

Von

Fr. Kraus, Graz.

1. Einfluss der Anämien auf die Oxydationsprozesse.

Litteratur.

1. J. Bauer, Zeitschr. f. Biologie. Bd. VIII. S. 567.
2. F. Kraus und F. Chvostek, Wiener klin. Wochenschr. 1891. Nr. 33. Zeitschr. f. klin. Med. 22. Bd. S. 587. F. Kraus, Bibliotheca medica. DI. Heft 3. 1897. (Zusammenfassung der älteren Litteratur in der zweitgenannten Abhandlung.)
3. Magnus-Levy, Berl. klin. Wochenschr. 1895. Nr. 30.
4. R. Meyer, Inaug.-Diss. Bonn 1892.
5. O. Thiele und O. Nehring, Zeitschr. f. klin. Med. 30. Bd. S. 41.

In meinen früheren Untersuchungen über den respiratorischen Stoffwechsel Anämischer hatte ich die Ventilationsgrösse bei allen Kranken hoch gefunden. Indem mir zur Zeit der Anstellung dieser Versuche für den O_2-Verbrauch als physiologische Grenzwerte pro Kilo und Min. 4,1—5,75 ccm, für die CO_2-Abgabe 2,75—4,5 ccm zur Verfügung standen, musste ich die von mir festgestellten einschlägigen Bestimmungsgrössen des Gaswechsels blutarmer Individuen als die genannten physiologischen Grenzen allerdings nicht wesentlich überschreitende bezeichnen. Gegenüber der früher allgemein herrschenden Annahme eines Sinkens der oxydativen Zersetzungsprozesse im Organismus der Menschen mit Verminderung des Sauerstoffträgers im Blute betonte ich aber ausdrücklich, dass sich in Wirklichkeit die gefundenen Beträge immer in der Nähe der oberen physiologischen Grenze halten. Den respiratorischen Quotienten fand ich gleichfalls von gewöhnlicher Grösse. Ferner konnte ich feststellen, dass die Nahrungsaufnahme den Gaswechsel

bei gesunden und bei anämischen Patienten in vollkommen gleichem Sinne und auch in zahlenmässig ziemlich vergleichbarer Weise beeinflusst. Auch durch Muskelarbeit hatte der Gaswechsel selbst schwer anämischer Individuen sich einer weiteren, relativ bedeutenden Erhöhung fähig erwiesen.

Ich glaube durch diese Untersuchungen die ältere Vorstellung, dass bei den klinisch zu beobachtenden anämischen Prozessen (des Menschen) die Oxydationen erschwert seien, welche durch den bekannten Tierversuch J. Bauers eine mächtige Stütze gewonnen hatte, für immer beseitigt zu haben. Auch weitergehende qualitative Abweichungen im kombustiven Stoffwechsel der ruhenden und nüchternen anämischen Individuen durfte ich für ausgeschlossen erklären. Die auf den vermeintlichen Sauerstoffmangel im Organismus der Anämischen bisher begründete Hypothese von den Fettdegenerationen musste ich als unhaltbar bezeichnen.

Nach dieser Richtung haben meine Untersuchungen seither auch von anderer Seite Bestätigung erfahren. Es ist sogar mehrfach die Frage ventiliert worden, ob nicht die Oxydationen im Körper wenigstens der (ruhenden) Schweranämischen für gewöhnlich sogar etwas erhöht sind. Berücksichtige ich nicht bloss die früher erwähnten physiologischen Grenzwerte, die sich übrigens gegenwärtig auch genauer feststellen lassen, sondern auch die Konstitution meiner schweranämischen Versuchspatienten, so kann ich O. Thiele und O. Nehring zustimmen, dass auch meine eigenen Versuche, zahlenmässig betrachtet, eher für eine Steigerung der Energie des Gaswechsels bei schwerer Anämie sprechen. Ich glaube übrigens in dieser Richtung doch zu einer gewissen Vorsicht raten zu sollen. Nach meinen Erfahrungen neigen diese Kranken nämlich sehr zu forcierter Respiration, wodurch die Bestimmungsgrössen des Gaswechsels leicht etwas hoch ausfallen. Es kommt dann vielleicht auf dasselbe hinaus, ob man sagt, die gefundenen Beträge des respiratorischen Gaswechsels (also auch der Oxydationen) der an schwerer Anämie leidenden Menschen liegen in der Nähe der oberen physiologischen Grenze, oder sie sind etwas erhöht.

Berücksichtigt man also bloss den einfachen Betrieb der Lebensmaschine, so würde man, da bei Körperruhe die Summe der Verbrennungsprozesse innerhalb weiter Grenzen unabhängig von der Grösse des momentanen Sauerstoffvorrates sich erweist, leicht geneigt sein, im Hinblick auf die gewonnenen Bestimmungsgrössen beim ruhenden Organismus sowohl den Umfang der Schädigung desselben als auch die Anpassung an die zu Grunde liegende pathologische Störung falsch zu schätzen.

Aus einer grösseren Reihe von neuen Versuchen, welche ich mit anämischen und mit herzkranken Individuen (also bei Menschen mit Verringerung des Sauerstoffträgers und bei solchen mit verlangsamter Blutbewegung) angestellt habe, geht nun zunächst hervor, dass Muskelanstrengung bei solchen Kranken in ganz vergleichbarer Weise wie bei Gesunden die

Atemmechanik ändert. Nach den bewirkten Steigerungen des Atemvolums bemessen, stellt Muskelarbeit für die Anämischen und die Herzkranken selbst einen noch stärkeren Atemreiz dar, als es der Norm entspricht. Da, wie sich herausstellt, auch die alveolare Sauerstoffspannung wächst, bessern sich beim Arbeiten die Ventilationsbedingungen. Eine beträchtlich stärkere Ausnutzung der Inspirationsluft ist jedoch nicht zu erweisen. Bei bis zur vollen Dyspnoe fortgesetzter Anstrengung kommt es ferner leichter zur forcierten Respiration und zur Überventilation (bes. in Hinsicht der O_2-Aufnahme). Der prägnanteste Unterschied zwischen Gesunden und Kranken ergiebt sich jedoch aus dem Vergleich der durch eine höchste Willensanspannung überhaupt erreichbaren Steigerung des Stoffverbrauchs beim Arbeiten bis zu jenem Grade der Ermüdung, welcher sich durch die starke Erhöhung des respiratorischen Koeffizienten als pathologischer Grenzfall darstellt. Der plötzlich, nur für kurze Dauer hervorrufbare maximale Stoffverbrauch in der Zeiteinheit stellt sich bei Anämischen und Herzkranken bezogen auf die Einheit des Körpergewichts und auf den gegebenen Muskelbestand als gegen die Norm wesentlich verringert heraus. Die Möglichkeit einer plötzlichen Umwandlung der nach Massgabe des Körpergewichts und des Muskelbestandes vermutlich noch vorhandenen Spannkräfte in aktuelle Energie durch möglichst kräftige Muskelkontraktionen ist bei solchen Patienten ungefähr im Verhältnis zur nachweislichen Anämie und zur Schwere des Herzfehlers eingeschränkt. Die Ökonomie der Muskelarbeit anlangend, verhielten sich die Patienten hinsichtlich des Bruchteiles, welcher als Nutzeffekt der (nach dem respiratorischen O_2-Verbrauch und der CO_2-Produktion geschätzten) überhaupt vom Organismus in derselben Zeit produzierten Kraft in messbar-mechanischer Leistung am Ergostaten zu Tage tritt (ökonomischer Koeffizient), mehr oder weniger verschwenderisch. Was an kompensierenden Mechanismen den Umfang der Zersetzungen im Zustande der Muskelruhe annähernd normal sparsam erhält, wird bei der Muskelarbeit, wahrscheinlich wegen Verschlechterung der Vorkehrungen zur Selbstregulierung in solchen Organismen, mehr als wettgemacht. Allerdings geht diese verschlechterte Ökonomie nicht wesentlich über das hinaus, was man auch beim Gesunden sehen kann, wenn er sehr stark ermüdet, durch einen Alkoholexcess geschädigt ist, u. s. w. Besonders schnell und stark verfallen solche Kranke jener Ermüdung, welche durch (sonst nicht erklärbare) Erhöhung des respiratorischen Koeffizienten als pathologische sich charakterisiert und das Eintreten qualitativer Abweichungen des kombustiven Stoffwechsels bedeutet. Hinsichtlich der Ökonomie der Muskelarbeit stehen noch tiefer als Anämische die mit Herzleiden behafteten Individuen.

Berücksichtigt man alle die an anämischen Kranken gemachten Erfahrungen, welche gezeigt haben, dass bei Menschen mit bisweilen weniger als einem Drittel des normalen Hämoglobinwertes sich selbst erhöhte Bestimmungsgrössen des respiratorischen Gaswechsels ergeben können, dass ferner

unter solchen Bedingungen der Gaswechsel noch immer einer plötzlichen Steigerung fähig bleibt, so wird man fast an die Möglichkeit zu zweifeln beginnen, dass der menschliche Organismus ausschliesslich nach den rein physikalischen Gesetzen Hüfners die Sättigung seines (unter allen Verhältnissen identischen) Hämoglobins mit O_2 bewirkt.

Die Hauptaufgabe bei der Kompensation der Hämoglobinverarmung fällt nach meinen Untersuchungen den sauerstoffverteilenden Apparaten zu. Wie mich Gasanalysen gelehrt haben, kreist in den Venen der arbeitenden Anämischen kein dem Erstickungsblut vergleichbar O_2-armes Blut, von einer absoluten Ausnutzung des vom strömenden Blute dargebotenen Sauerstoffs sind also die Gewebe weit entfernt, obgleich die Avidität des Protoplasma der Anämischen für O_2 als erhöht angesehen werden darf. Die (gegenüber der Muskelruhe) beobachtete gesteigerte O_2-Spannung in den Lungenalveolen arbeitender Anämischer wird allein kaum ausschlaggebend sein. Weit grössere Wichtigkeit schreibe ich der vermehrten Stromgeschwindigkeit des Blutes arbeitender Anämischer zu, für welche ich durch Blutdruckmessungen und Tachogramme beweiskräftige Belege beigebracht zu haben glaube.

2. Der Hämoglobinstoffwechsel.

Litteratur.

1. Affanassiew, Pflügers Archiv. Bd. 30. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 6. Virchows Archiv. Bd. 98.
2. Beck, Wiener klin. Wochenschr. 1895.
3. Burr, Med. News. 1891. Oct. 17.
4. Damaskin, Arbeiten des pharmakol. Instituts Dorpat, Bd. VII. S. 40.
5. L. Disqué, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 2. Bd. S. 259.
6. Dreyfuss-Brissac, Thèse de Paris 1874.
7. A. Garrod, Journ. of. pathol. and bacteriol. Vol. I. p. 195.
8. D. Gerhardt, Inaug.-Diss. Berlin 1889. Zeitschr. f. klin. Med. 32. Bd. S. 303.
9. F. Grimm, Virchows Archiv. 132. Bd. S. 246. (Dort ausführl. Litteraturverzeichnis.)
10. Hayem, Gaz. méd. de Paris. 1887. Nr. 32.
11. H. v. Hösslin, Münch. med. Wochenschr. 1890. Nr. 14.
12. F. Hopkins, Guy's Hosp. Reports. Vol. L. p. 349.
13. G. Hoppe-Seyler, Virchows Archiv. 124. Bd. S. 30.
14. W. Hunter, Brit. med. Journ. 1890. Juli 5. u. 12.
15. Jaffé, Centralbl. f. med. Wissenschaften. 1868 u. 1871. Virchows Arch. 47. Bd. S. 405.
16. A. Katz, Wiener med. Wochenschr. 1891. Nr. 28.
17. Kunkel, Virchows Arch. 79. Bd. S. 455.
18. Laache, Die Anämie. Christiania 1883.
19. Mott, Lancet 1890. Febr. 8.
20. F. Müller, Schles. Gesellsch. f. vaterl. Kultur. 1892. Deutsche med. Wochenschr. 1887. S. 27.
21. McMunn, Ref. Malys Jahresber. 11. Bd. S. 259. Journ. of Physiol. Vol. 6. p. 22.
22. Naunyn und Minkowski, Arch. f. exp. Path. 21. Bd.
23. Nencki und Sieber, Arch. f. exp. Pathol. 28. Bd. S. 323.
24. R. Neumeister, Lehrbuch der phys. Chem. (G. Fischer.) 1893—95.

25. v. Noorden, Nothnagels Pathologie. 8. Bd. 2. Teil.
26. Quincke, Volkmanns Sammlung. H. 100. Deutsches Archiv f. klin. Med. 20. Bd. S. 1. 25. Bd. S. 567. 27. Bd. S. 193. 33. Bd. S. 22. Festschr. zum Andenken A. v. Hallers. 1877. Münchner Kongress f. innere Medizin.
27. A. Riva, Gaz. med. di Torino. 1896, Nr. 4. Clin. med. di Parma. 1896.
28. Russel, Brit. med. Journ. 1889. Jan. 12.
29. A. Schmidt, 13. Kongress f. innere Medizin.
30. E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 4. Bd. S. 134.
31. Stadelmann, Arch. f. exp. Pathol. Bd. 14, 15, 16 u. 24. Über Ikterus. Stuttgart 1891.
32. A. Stühlen, Deutsches Archiv f. klin. Medizin. Bd. 54. S. 248.
33. Tissier, Thèse de Paris. 1889.
34. White, St. Guy's Hosp. Reports. 1890. T. 22. p. 149.

Die relativ sichersten Anhaltspunkte, ob die Hämolyse gesteigert sei oder nicht, werden aus gewissen Abweichungen des Hämoglobinstoffwechsels erwartet. Die hier in Betracht zu ziehenden Hämoglobinabkömmlinge sind das Eisen und der Gallenfarbstoff. Da (ebenso wie das aus der Nahrung aufgenommene Eisen auch) das Eisen des zerfallenden Hämoglobins in gewissen Organen des Körpers aufgestapelt wird, vermöchten bloss durch längere Versuchszeiten fortgesetzte Eisenbestimmungen in der Nahrung und den Exkreten, wodurch dieses Zurückbleiben ausgeglichen wird, brauchbare Bilanzen zu liefern. Verwertbare Eisenbilanzen für Anämische liegen bisher meines Wissens kaum vor; der Grund ist wohl hauptsächlich in analytisch-technischen Schwierigkeiten gelegen. Bei Chlorotischen hat H. v. Hösslin bei Untersuchung des Kotes Hämatin und Eisen in grösseren Mengen als in der Norm gefunden. Er sah darin Reste untergegangenen Hämoglobins, das nur von occulten Blutungen in den Magen- und Darmtraktus herrühren könne (oberflächliche Substanzverluste bei unzweckmässiger Ernährung etc.). Das grünlich-gelbe Kolorit der Haut dieser Kranken sei sicher eine Folge des resorbierten Hämatin. Soviel ich sehe, kann man von einer ausreichend genauen Bestimmung des Hämatin im Kot nicht sprechen. Die von v. Hösslin gefundenen Werte für den Eisengehalt (pro 1 g Trockenkot 0,47—2,34 mg gegenüber 0,38—0,77 mg der Norm) liegen in der That auffallend hoch. Aber erstlich beweisen solche ausschliessliche Analysen des Kotes für die Hauptfrage, die Eisenbilanz, wenig. Und zweitens, gesetzt es fänden (kleine) Magen- und Darmblutungen bei Chlorotischen statt, müssen sie gleich eine pathogenetische Bedeutung besitzen? Einen Wahrscheinlichkeitsschluss auf die Art der Entstehung der Anämie erlauben gewisse anatomische Befunde von Eisenablagerung und von Pigmentierung in bestimmten Organen. Wie Quincke, Rosenstein, Mott, Russel, White, Burr, Laache, W. Hunter, A. Stühlen gefunden haben, findet sich bei schweren Anämien, besonders bei der ausgesprochenen „perniciösen" Anämie eine Ablagerung von Eisen in der Leber, oder auch in Milz und Nieren. Manchmal enthält auch das Knochenmark reichliche Eisenkörner. Bei (selbst schwerer) Anämie durch wiederholte

Blutverluste zeigen dagegen die erwähnten Organe gar keine oder nur geringe Eisenreaktion. Wenigstens die Extreme dieser anatomischen Befunde dürften in der angedeuteten Richtung verwertbar sein. Die Ablagerung bedeutet einen abnormen Untergang roter Blutkörperchen. Damaskin (welcher die 24stündige Eisenausscheidung durch den Harn bei gesunden Menschen zwischen $^1/_2$ und $1^1/_2$ mg Fe schwankend, im Mittel 1 mg, bei Hungernden $^2/_5$ mg betragend fand), beobachtete übrigens bei perniciöser Anämie eine Steigerung dieser Ausscheidung auf das Doppelte der Norm, während er bei Anämie infolge von Blutungen eher eine Verminderung konstatierte. W. Hunter, der in einem Falle von perniciöser Anämie, während $2^1/_2$ Monaten ständige Urinuntersuchungen anstellte, will eine Vermehrung der Eisenexkretion bis zu 32 mg pro die (statt der „normalen" 2—5 mg) festgestellt haben. F. Hopkins fand den Fe-Gehalt des Urins in zwei Fällen sehr wechselnd. Das Harneisen ist also bei perniciöser Anämie öfter vermehrt. Wie man sieht, spricht das Wenige, was wir über den Eisenstoffwechsel (von der therapeutischen Zufuhr von Eisenverbindungen wurde hier ganz abgesehen) bei anämischen Individuen wissen, wenigstens nicht dagegen, dass es bei der Chlorose auf mangelhafte Hämoglobinanbildung, bei der perniciösen Anämie auf gesteigerten Hämoglobinzerfall hinausläuft.

Wie verhält es sich nun mit dem anderen früher erwähnten Hämoglobinderivat, dem Gallenfarbstoff? Vor einer Überschätzung des gebildeten Bilirubins und der Abkömmlinge desselben als Masstab des Hämoglobinabbaues, sofern dieser letztere wiederum ausschliesslich der Erythrocytenmauserung entspricht, möchte ich von vornherein warnen. Schon der von Stadelmann begründete Parallelismus zwischen Hämoglobinumsatz und Bilirubinexkretion der Leber hat gewisse Grenzen. Dass die Bilirubinbildung in der Leberzelle nicht nachkommt, wenn die Zerstörung der Erythrocyten, beispielsweise unter dem Einfluss gewisser Blutgifte, bestimmte Grade überschreitet, dass in diesem Falle Hämoglobin austritt in die Galle, bezw. dass selbst Hämoglobinurie erfolgt, würde nicht soviel ausmachen, weil erfahrungsgemäss Hämoglobinmengen, wie sie in der klinischen Pathologie in Betracht zu kommen vermögen, wohl meist in der Leber festgehalten und unter Steigerung der Gallenstoffbildung verarbeitet werden. Der experimentelle Nachweis einer solchen Vermehrung der Gallenfarbstoffbildung durch plötzliche Auflösung zahlreicher Erythrocyten (Stadelmann, Affanassiew, Naunyn und Minkowski) lässt es aber immer noch zweifelhaft erscheinen, ob auch in Fällen, in welchen, wie bei schweren Anämien, ein ganz allmählicher (nicht schubweiser) Untergang von roten Blutkörperchen erfolgt, eine vermehrte Bilirubinbildung eintritt oder nachweisbar wird. Ferner ist die gesteigerte Gallenfarbstoffproduktion bei bestimmten Formen der Lebercirrhose, also von seiten desjenigen Organs, welches nach der früher erwähnten Auffassung immer bloss unselbständig nachzukommen hätte, doch eine klinisch und pathologisch-anatomisch grob sinnenfällige Erfahrungs-

thatsache. Noch weniger aber können die Umsetzung des Bilirubins und die Ausscheidung der Bilirubinabkömmlinge, vor allem des Hydrobilirubin und des Urobilin in Kot und Harn streng parallel gehend angenommen werden.

Die Gallenpigmente werden bekanntlich grösstenteils mit den Fäces entleert, nachdem sie durch Bakterien in den unteren Partien des Darms eine Reduktion zu Hydrobilirubin erfahren haben. Das Urobilin des Harnes steht ebenfalls zum Bilirubin in naher chemischer Beziehung und besitzt in mehrfachem Betracht grosse Ähnlichkeit mit dem Hydrobilirubin. Das im Harn vorkommende Chromogen des Urobilin, das Urobilinogen, bedarf keiner besonderen Besprechung, weil die Leuko-Verbindung sich, bei der entsprechenden Technik in den Farbstoff übergehend, der quantitativen Bestimmung nicht entzieht. Auch zu der von Mac Munn aufgestellten Annahme eines „normalen" und eines „pathologischen" Urobilin fehlt eine ausreichende Veranlassung. Dagegen wird man besser die früher behauptete absolute Identität des Harnurobilin mit dem Hydrobilirubin des Kotes, welches einfach zu einem gewissen Teile im Darm aufgesaugt würde, bezweifeln.

Künstlich kann sowohl direkt aus Hämoglobin wie aus Bilirubin Urobilin dargestellt werden. Auch für den Organismus dürfen beide Möglichkeiten in Betracht gezogen werden. Die Anschauung von einem ausschliesslich intestinalen Ursprung des Harnurobilin (Resorption des Hydrobilirubins aus dem Dickdarm) hat in neuerer Zeit besonders in F. Müller einen gewichtigen Vertreter gefunden. Er stützte sich darauf, dass in Fällen, die er beobachtet, während eines anhaltenden und vollständigen Verschlusses des Ductus choledochus das Urobilin aus dem Harn verschwand, und dass Verfütterung von Galle bei einem Kranken, dessen Fäces hydrobilirubin-, und dessen Harn urobilinfrei gewesen, gleichzeitiges Auftreten und Verschwinden von Hydrobilirubin in den Stühlen und von Urobilin im Harn bewirkte. Bei der Resorption von Blutergüssen und bei toxischer und infektiöser Schädigung der Erythrocyten, welche Momente nach klinischen Erfahrungen zu (gesteigerter) Urobilinurie führen, sei vielfach eine abnorme reichliche Bildung von Gallenfarbstoff in der Leber und somit vermehrte Bildung von Hydrobilirubin anzunehmen.

Ich glaube aber, dass man den von mehrfacher Seite gegen einen solchen exklusiv enterogenen Ursprung erhobenen Einwänden und gewissen dagegenstreitenden klinischen Erfahrungen wird Rechnung tragen müssen. Unter normalen Bedingungen ist bekanntlich in den meisten Harnen Urobilin gar nicht enthalten, sodass es sich bei der „normalen" Urobilinurie schon um eine, wenn auch sonst belanglose Abweichung von den physiologischen Bedingungen handeln dürfte. Für die Folgerung, dass bei reichlicher Anwesenheit von Hydrobilirubin im Darm auch mehr in die Säfte und in den Harn (als Urobilin) gelangt, existieren ferner keine halbwegs ausreichenden Belege. Erfahrungsgemäss ist vielmehr das Verhältnis des Kot-Hydrobilirubins und

des Harnurobilins innerhalb weiter Grenzen schwankend (3 : 1 bis 40 : 1!). Das bei jeder einfachen Obstipation aufgesogene Hydrobilirubin führt nicht zu gesteigerter Urobilinurie. Theoretisch ist weiter schwer einzusehen, warum die Gallenpigmente nicht als solche von den oberen Darmpartien her, sondern nur ein Reduktionsprodukt vom Dickdarm her aufgesaugt werden und unverändert den Organismus passieren soll. Die starke Ähnlichkeit zwischen Hydrobilirubin und Urobilin ist auch nicht ausschlaggebend: es existiert ein durch Oxydation aus Bilirubin unter bestimmten Bedingungen zu erhaltendes Choletelin, das vom Hydrobilirubin und Urobilin chemisch ebenfalls schwer zu unterscheiden ist. Der oben citierten Beobachtung F. Müllers halte ich ferner klinische Erfahrungen entgegen, nach welchen bei Ikterus infolge von Choledochusverschluss, welch letzterer das Hineingelangen von Gallenfarbstoff in den Darm unmöglich gemacht, trotzdem Urobilin im Harn nachweislich war, selbst in nicht unbedeutender Menge. Im Verlaufe eines lange dauernden gewöhnlichen Ikterus ohne Verlegung des Gallenganges greift nicht selten früher oder später als die Bilirubinurie die Urobilinurie Platz. Bei gewissen Lebercirrhosen ist die Urobilinurie so stark, dass ein Zusammenhang beider nicht von der Hand zu weisen ist. Das Urobilin kommt weiter nach D. Gerhardt nicht so selten zusammen mit einem anderen Farbstoff vor, nämlich mit Hämatoporphyrin. Dieses letztere entsteht auch sonst bei energischer Reduktion von Hämatin; aus Bilirubin kann es nicht dargestellt werden.

Der erwähnten exclusiven Annahme einer intestinälen Entstehung des Urobilin gegenüber ist danach (bei dem kombinierten Auftreten von Urobilin und Hämatoporphyrin) zunächst die Möglichkeit einer direkten Bildung von Urobilin aus Hämoglobin sehr wahrscheinlich (Urobilinurie nach Blutergüssen, bei gewissen Intoxikationen und Infektionen). Schon deshalb kann der Darm nur für einen Teil des Harnurobilins die Ursprungsstätte sein. Jene Umwandlung des Hämoglobins in Urobilin wird man aber schon per analogiam hauptsächlich in der Leber anzunehmen haben. Wenn D. Gerhardt eine Entstehung des Urobilin, soweit Bilirubin als Muttersubstanz in Betracht kommt, an anderen Orten als im Darme für unwahrscheinlich hält, finde ich dies immer noch zu weitgehend. Man wird, glaube ich, im Hinblick auf die früher erwähnten Erfahrungen, mindestens noch einen weiteren Anteil des Harnurobilins als Oxydationsprodukt des Gallenfarbstoffes auffassen müssen; dass auch diese Oxydation der Leber zuzuschreiben ist, wird kaum von der Hand gewiesen werden können. Wenn ich im übrigen es dahingestellt sein lasse, wie viel von der supponierten Identität des Urobilin mit dem Hydrobilirubin übrig bleiben wird: um die hepatogene Urobilinurie kommt man gewiss nicht mehr ganz herum. Somit ist das Urobilin auch nicht bloss ein Abfallsprodukt des Blutrots, dessen Menge einfach durch die Grösse der Erythrocytenmauserung

bestimmt wird. Verschiedene primäre und sekundäre Erkrankungen der Leberzelle sind an der Urobilinbildung direkt beteiligt anzunehmen.

Vorläufig können wir also höchstens programmatisch den Satz aufstellen, dass (bei ausschliessbarer Lebererkrankung und Gallenstauung) starker Gallenpigment- und Urobilingehalt des Harns, eventuell gleichzeitiges (reichlicheres) Auftreten von Hämatoporphyrin, und beträchtliche Mengen von Hydrobilirubin in den Stühlen für einen grösseren Hämoglobinumsatz, wenig Derivate des Gallenfarbstoffes (und wenig verwandte Pigmente) für schwache Zerstörung des Blutrots sprechen. Die fortgesetzte Erfahrung allein (bis jetzt liegt bloss ein spärliches Material vor) wird über die wirkliche Brauchbarbeit dieses Massstabes entscheiden können.

Bei Chlorose hat G. Hoppe-Seyler für das Harnurobilin normale und subnormale Werte gefunden (Tagesharn des Gesunden im Mittel 0,123, bei den Kranken 0,03 bis 0,124 g). A. Garrod beobachtete bei Chlorose niemals Vermehrung des Urobilins. v. Noorden hat in fünf Fällen schwerer Chlorose das Urobilin des Harns bestimmt. Als Tagesmenge ergaben sich unwägbare Spuren bis 0,019 g. In zwei dieser Fälle kam gleichzeitig das Hydrobilirubin des Kotes zur Bestimmung, es fanden sich 21 und 29 mg.

Bei perniciöser Anämie fand G. Hoppe-Seyler 0,107, bei Pseudoleukämie und Leukämie 0,11 g Urobilin im Tagesharn. W. Hunter konstatierte in seinem schon erwähnten Falle von perniciöser Anämie bei unveränderter Harnmenge Vermehrung des Harnpigmentes, welches sich der Hauptmasse nach als (Mac Munnsches sog. pathologisches) Urobilin herausstellte. F. Hopkins will in seinen (fünf) Fällen an vielen Tagen spektroskopisch nur normales Urobilin gefunden haben. Zu anderen Zeiten ergab sich in denselben Urinen das Spektrum des „pathologischen" Urobilins. Doch zeigten genauere Untersuchungen, dass dies auf einer Mischung von normalem Urobilin mit Hämatoporphyrin beruht. Er hält es für möglich, dass überhaupt die bisherigen Angaben über „pathologisches" Urobilin auf dieselbe oder auf ähnliche Mischungen von Pigmenten zurückzuführen sind. Quantitativ habe sich das Urobilin gegenüber dem normalen Durchschnitt mässig vermehrt erwiesen. v. Noorden hatte in einem Falle von perniciöser Anämie im Tagesharn eine Ausbeute von 0,153 g Urobilin, im Kot eine solche von 0,92 g.

Man sieht, die Sache ist bisher nicht spruchreif. Dafür entscheidet aber bis jetzt nichts, dass die chlorotische Anämie auf Blutphthise beruhe. Insbesondere für die perniciöse Anämie wird man künftig länger fortgesetzte Untersuchungsreihen fordern müssen, da auch im Decursus dieser malignen Erkrankung kompensierende Blutneubildung mit überwiegender Blutphthise wechselt.

3. Einige anderweitige Momente des Stoffwechsels bei pathologisch gesteigerter Hämolyse.

Litteratur.

1. Honigmann, Zeitschr. f. klin. Med. 19. Bd.
2. Kast, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 12. Bd. S. 267.
3. Kolisch, Wiener klin. Wochenschr. 1895. Nr. 23.
4. Kolisch-Stejskal, Zeitschr. f. klin. Med. 1895.
5. Kühnau, Deutsches Archiv f. klin. Med. 58. Bd. S. 339.
6. Lipman-Wulf, v. Noordens Beiträge. 1. H. 1892.
7. Markwald, Deutsche med. Wochenschr. 1886. Nr. 23.
8. Moraczewski, Virchows Archiv. 139. Bd. 146. Bd. S. 424.
9. Neusser, Wiener med. Presse. 1890.
10. R. Schmidt, Wiener klin. Wochenschr. 1897.
11. Westphal, Deutsches Archiv f. klin. Medizin. Bd. 51.

Kasts wichtige Beobachtung, dass akute Blutverluste das Harnchlor vermindern, ist bei der Kompliziertheit der obwaltenden Bedingungen bisher für die Unterscheidung von Anhämatose und Blutphthise von nur geringer praktischer Bedeutung geblieben. Kühnau findet neuerdings bei akuten Blutdissolutionen eine Steigerung der Chlorauscheidung.

Eine Steigerung der Phosphorsäureexkretion bei gesteigerter Hämolyse ist a priori wahrscheinlich. Wenn nun auch Kühnau bei akuten Blutdissolutionen wirklich eine anfängliche Vermehrung mit darauffolgender Verminderung der Phosphorsäureexkretion konstatiert hat, bleiben doch noch einige Bedenken bestehen. Zunächst hat Kühnau die mit den Fäces entleerte Phosphorsäure unberücksichtigt gelassen, was der Verwertbarkeit seiner Versuche Eintrag thut. Ferner hat R. Schmidt in seiner wichtigen Arbeit gezeigt, dass man bei der Deutung der Herkunft der von Anämischen ausgeschiedenen Phosphorsäure vorsichtig sein muss. Schmidt fand z. B. gleichzeitig die Kalkauscheidung vermehrt; dies beweist, dass die Phosphorsäureverluste zum Teil auf den Knochen und nicht ausschliesslich auf die Blutkörperchen bezogen werden müssen.

Kolisch und Stejskal haben zuerst angegeben, dass bei gesteigertem Blutzerfall die Summe der Alloxurkörper normal, davon aber die Harnsäure vermindert, die Basen vermehrt sind. Bei experimenteller Blutdissolution mit Leukocytose findet Kühnau eine Steigerung der Harnsäure- und Xanthinbasenausscheidung. Soweit nicht der Zerfall anderer kernhaltiger Gewebselemente heranzuziehen kommt, bezieht Kühnau diese Steigerung der Alloxurkörperauscheidung, da die Herkunft der genannten Verbindungen aus den Erythrocyten mit der Lehre von Horbaczewsky und Kossel unverträglich scheint, auf den Zerfall weisser Blutkörperchen. Die Leukocytose bei der Blutdissolution lässt er hervorgehen aus der direkten leukotaktischen Wirkung des hämolytischen Giftes und derjenigen der infolge von Zerstörung

zelliger Blutelemente freigewordenen chemischen Verbindungen. In klinischen Fällen von schwerer chronischer Anämie, die mit Leukopenie einhergehen, findet aber neuerdings R. Schmidt nicht nur relative, sondern bei Zufuhr eiweissreicher nukleinarmer Nahrung noch beträchtliche absolute Steigerung der Alloxurkörperauscheidung. Dabei ist zu betonen, dass Schmidt nicht mehr mit der Krüger-Wulffschen Methode, deren Genauigkeit bekanntlich zweifelhaft geworden, gearbeitet hat.

4. Hämatoporphyrinurie.

Litteratur.

1. Beyer, Deutsche med. Wochenschr. 1896. Nr. 1.
2. Binnendijk, Verh. v. het genootschap tot bevording von Natuur-, Geneese- en Heelkunde.
3. Baumstark, Pflügers Archiv. 9. Bd. S. 568.
4. Bresslauer, Wiener med. Blätter. 1891. Nr. 1.
5. Friedländer, Therap. Monatshefte. 1894. S. 183.
6. Garrod, The Journ. of Pathol. and Bacteriol. Vol. I. Nr. 2.
7. Goya, Centralbl. med. Wissensch. 1892. S. 705.
8. Hammarsten, Skand. Archiv. 3. Bd. S. 319. Upsala Förhandlingar. 1890. p. 259.
9. S. G. Hedin, Hygie. 1892.
10. Herting, Deutsche med. Wochenschr. 1894. Nr. 15.
11. Hoppe-Seyler, Med. chem. Untersuchungen. 1871. S. 543.
12. Huppert, Harnanalyse. 1890. S. 308.
13. Jolles, Internationale klin. Rundschau. 1891. Nr. 49.
14. Kast, Arch. f. exp. Pathol. 31. Bd. S. 82.. Berliner klin. Wochenschr. 1888. S. 312. Berl. klin. Wochenschr. 1896. Nr. 28.
15. Klees, Cit. nach Stokvis.
16. Kobert, Lehrb. der Intoxikationen. S. 471.
17. F. Müller, Wiener klin. Wochenschr. 1894. Nr. 14.
18. Müller, Münchener med. Wochenschr. 1894. Nr. 4.
19. Mulder und van Gondovoer, Journ. f. prakt. Chemie 32. Bd. S. 186.
20. McMunn, Proceedings Royal Soc. 1880. Vol. XXXI. p. 20.
21. Nakarai, Deutsches Archiv f. klin. Med. 58. Bd. S. 165.
22. Neusser, Berichte der Wiener Akademie.
23. Nencki und Sieber. Arch. f. exp. Pathologie. 24. Bd. S. 430.
24. Le Nobel, Pflügers Archiv. 40. Bd. S. 520.
25. Panking und Pardington, Lancet Vol. II. p. 607.
26. Schulze, Deutsche med. Wochenschr. 1894. Nr. 7.
27. Schulte, Deutsches Arch. f. klin. Med. 58. Bd. S. 313.
28. Schöffer, Therapeut. Monatsh. 1893. S. 57.
29. J. H. Schultz, Inaug.-Diss. Greifswald 1874.
30. Sobernheim, Deutsche med. Wochenschr. 1892.
31. E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 15. Bd. Virchows Arch. 66. Bd. S. 315.
32. Smith, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 17. Bd. S. 1.
33. Stern. Deutsche med. Wochenschr. 1894. S. 221.
34. Stokvis, Nederl. Tijdschr. v. Genesk. 1889. Sektion f. innere Med. der Gesellsch. f. Heilkunde. Amsterdam 1893. Zeitschr. f. klin. Med. 28. Bd. S. 1. Centralbl f. die med. Wissenschaften. 1896. Nr. 11.

Im Anschluss an den in Abteilung 2 behandelten Gegenstand sei hier im folgenden eine gedrängte Zusammenstellung der über Hämatoporphyrinurie bekannt gewordenen Thatsachen gegeben, obwohl bisher die näheren Bedingungen des Entstehens des Hämatoporphyrin recht unklar geblieben sind.

Zunächst scheint das Hämatoporphyrin auch im Harn von gesunden Menschen vorzukommen. Nach E. Garrod wäre das Hämatoporphyrin ein fast konstanter Bestandteil des normalen menschlichen Harns, wenn auch in geringer Menge. Auch Klees und Sobernheim haben einschlägige interessante Beobachtungen gemacht. Über den Ursprung dieser Hämatoporphyrinurie im Normalzustande wissen wir zur Zeit noch gar nichts. Nach Stokvis würde die physiologische Hämatoporphyrinurie bei Menschen und Tieren mit der Anwesenheit von Hämoglobin in der Nahrung zusammenhängen. Der Kaninchenversuch von Stokvis ist aber nicht ganz einwandsfrei. Bei fleischfressenden Raubtieren (mit ausgesprochenen Trümmern von Blut in den Fäces) konnte Nakarai Hämatoporphyrin im Harn nicht nachweisen.

Die Hämatoporphyrinurie stellt ferner bei verschiedenen Bleikrankheiten ein konstantes Symptom dar (Stokvis), sie kommt bei Sulfonal- und Trionalvergiftung, unter gewissen Bedingungen auch bei Glycerinvergiftung und bei Darmblutung vor. Als relativ selteneres und geringfügigeres Symptom konstatiert man sie aber auch bei anderen pathologischen Prozessen.

Der erste Fall Neussers betraf einen Mann mit Pleuraexsudat, der zweite Fall war ein Phthisiker (mit M. Brightii). Baumstarks Patient wird als leprakrank bezeichnet. M. Munn machte seine Beobachtungen an einem mit M. Basedowii behafteten Menschen. Sonst führt er Rheumatismus, Masern, Meningitis, Typhus und Peritonitis an. Le Nobel bestätigte den Befund bei Rheumatismus. Goya und Garrod machten gleiche Beobachtungen bei verschiedenen Leberaffektionen. Man weiss jetzt ferner, dass es akute Infekte (aber auch chronische, wie z. B. die Tuberkulose) überhaupt sind, in deren Verlauf der Farbstoff im Harn erscheint. Bestimmte Beziehungen zur Schwere der Krankheit, bezw. zur Fieberhöhe sind nicht ermittelt worden. In der Zeit zwischen den Anfällen der paroxysmallen Hämoglobinurie ist Hämatoporphyrinurie ebenfalls beobachtet. Magen- und Darmblutung als Ursache von Hämatoporphyrinurie giebt Nakarai an.

Seitdem das Sulfonal (1888) von Baumann und Kast als wirksames Schlafmittel in die Therapie eingeführt worden ist, sind bereits über 100 Fälle von Intoxikation (und unangenehmen Nebenwirkungen) bekannt geworden. Das wichtigste Symptom der Vergiftung ist die Einwirkung auf das Blut, welche sich im Harn zu erkennen giebt. Der letztere nimmt eine eigentümliche Farbe an, welche von der Ausscheidung des Hämatoporphyrin abhängt. Ferner sind etwa zehn Fälle von Hämatoporphyrinurie bei längerem Trionalgebrauch bekannt. Nach intrauteriner Injektion von Glycerin (zum

Zwecke der Herbeiführung einer Frühgeburt) ist ebenfalls Ausscheidung von Hämatoporphyrin beobachtet. Ferner ist es sowohl die akute, wie die chronische Bleiintoxikation, bei welcher die Hämatoporphyrinurie als konstantes Symptom in Betracht kommt.

Hinsichtlich der Ätiologie der pathologischen Hämatoporphyrinurie, insbesondere derjenigen nach Sulfonalgebrauch, hatte Smith behauptet, dass das Sulfonal im Körper zu einer leicht löslichen organischen Verbindung, der Äthylsulfonsäure, umgewandelt wird, welche die Blutelemente löst. Die Arbeiten von Kast und Salkowski haben aber gezeigt, dass die einverleibte Äthylsulfonsäure keine Vergiftungserscheinung und keine Hämatoporphyrinurie hervorbringt. Stokvis hat neuerdings bei Kaninchen und Hunden Sulfonal- und Bleivergiftung hervorgebracht. Bei den Sektionen der sowohl durch Sulfonal als auch der durch Blei vergifteten Hunde und Kaninchen fand er ausnahmslos zahlreiche Blutungen der Magenschleimhaut. Ferner konnte man bei der spektroskopischen Untersuchung der hämorrhagischen Stellen der Magenschleimhaut die Anwesenheit des Hämatoporphyrin deutlich nachweisen. Auf diese Weise kam er zu dem Schlusse, dass das unter dem schädigenden Einfluss der erwähnten Gifte in den Darm gelangte Blut unter Einwirkung verschiedener Säuren zu Hämatoporphyrin verwandelt wird. Kast hat gleichfalls bei einem Hunde einen Vergiftungsversuch mit grossen Sulfonaldosen gemacht. Bei der Sektion des Tieres fehlten alle pathologischen Erscheinungen seitens des Magen- und Darmkanals völlig. Und Sektionsberichte von mit Sulfonal vergifteten Menschen erwähnen bisher auch nicht auffallend häufige Magen-Darmblutung. (Stern beobachtete dagegen in seinem einschlägigen Falle ausgedehnte Nekrose der Niere.) Nakarai, der an Kaninchen mit Sulfonal und Blei experimentierte, vermochte Stokvis Angaben gleichfalls nicht zu bestätigen. Jedenfalls kommen die Darmblutungen nicht in allen Fällen von Hämatoporphyrinurie vor. Kast betrachtet die letztere Erscheinung als Folge einer kumulierten Wirkung übermässiger Dosen des Sulfonals, welche direkt auf das Blut schädigend einwirken, besonders bei anämischen Weibern und bei bestehender hartnäckiger Obstipation. Schulte denkt an eine Autointoxikation vom Darm her (?).

Man wird nach unseren geringen ätiologischen Kenntnissen begreifen, dass die Frage nach der prognostischen Bedeutung der Hämatoporphyrinurie ebenfalls schwer zu beantworten geht und von verschiedenen Autoren verschieden beantwortet worden ist.

Was zunächst die Sulfonalvergiftung anlangt, so wird das Auftreten des Hämatoporphyrin im Harn sehr allgemein als ungünstiges Zeichen gedeutet. Besonders was die Weiber betrifft (unter 23 Sulfonalvergiftungen mit Hämatoporphyrin bisher neun Todesfälle!). Ob der entsprechende Hämoglobinverlust (Salkowski) den schlimmen Ausgang verursacht (event. tägliche Hämoglobinverluste von beinahe 20 g!) oder ob hier noch andere

Momente in Betracht kommen, was wahrscheinlicher ist, lässt sich vorläufig nicht entscheiden.

Bei anderweitigen Krankheiten ist die Hämatoporphyrinurie augenscheinlich nicht vergleichbar deletär. Insbesondere bei der Bleivergiftung stellt das Symptom keine besonders ernste Erscheinung dar.

5. Die chemische Zusammensetzung des Blutes in Krankheiten.

Litteratur.

1. Biernacki, Zeitschr. f. klin. Med. 24. Bd. u. Bd. 31, 32.
2. Bleibtreu, Pflügers Archiv. Bd. 51, 54, 55, 60. Zeitschr. f. klin. Med. 25. Bd.
3. Grawitz, Zeitschr. klin. Med. 21. Bd. Deutsche med. Wochenschr. 1893. Deutsches Arch. f. klin. Med. 54. Bd.
4. Hammerschlag, Zeitschr. f. klin. Med. 21. Bd.
5. v. Jaksch, Zeitschr. f klin. Med. 24. Bd.
6. A. Kossler, Centralbl. f. innere Med. 1897. Nr. 26 ff.
7. Th. Pfeiffer, Centralbl. f. innere Med. 1895. Nr. 4.
8. Maxon, Deutsches Archiv f. klin. Med. 53. Bd.
9. K. H. Mayer, Deutsches Arch. f. klin. Med. 57. Bd.
10. C. Schmidt, Zur Charakteristik der epidemischen Cholera. Leipzig-Mitau. 1850.
11. Strasser, Zeitschr. f. klin. Med. 24. Bd.
12. Stinzing und Gumprecht, Deutsches Archiv f. klin. Med. 53. Bd.

Die morphologische Analyse des Blutes scheint wenigstens vorübergehend in ein gewisses Erschöpfungsstadium getreten zu sein. So erklärt es sich, dass die Neueren zur chemischen Untersuchung des Blutes sich zurückwenden.

Seit den Arbeiten C. Schmidts hat die quantitative chemische Analyse des Blutes eine gleich umfassende Bearbeitung nicht wiedergefunden. Insbesonders die Kenntnis der Zusammensetzung der roten Blutkörperchen ist auch durch spätere Spezialuntersuchungen verhältnismässig wenig gefördert worden, trotzdem nach dieser Richtung in der klinischen Pathologie manche neue Gesichtspunkte auftauchten. Der Grund lag wohl hauptsächlich in der technischen Schwierigkeit, die Erythrocyten unverändert aus dem Blute zu isolieren und für sich zu untersuchen. Die neueren einschlägigen Arbeiten von v. Jaksch und Biernacki haben diesem technischen Mangel, wie ich glaube, nicht vollkommen abgeholfen. Sie gestatteten deshalb auch bloss die Aufstellung approximativer Werte für die Zusammensetzung der roten Blutkörperchen. Durch Centrifugieren (v. Jaksch) wird die Menge des dem Blutkörperchenbrei noch anhaftenden Serums allerdings sehr reduziert werden können, so dass zwischen den auf diesem Wege gewonnenen Erfahrungen und den mit einwandfreier Methode gemachten Bestimmungen eine wenigstens sehr weit gehende Übereinstimmung erwartet werden darf. Den Resultaten Biernackis, der das Blut einfach durch 36 Stunden sedimentieren liess, dürften aber denn doch etwas grössere Fehler anhaften.

Kossler, der es sich ebenfalls zur Aufgabe gestellt hatte, in bestimmter Richtung die Zusammensetzung der Erythrocyten des Menschen unter physiologischen und gewissen pathologischen Bedingungen zu studieren, lehnte sich im Prinzipe an das von den älteren Blutpathologen geübte Untersuchungsverfahren an, bei welchem die Zusammensetzung des Gesammtblutes und diejenige des Serums in getrennter Analyse festgestellt und aus den beiden Resultaten mit Hülfe der Bestimmung des Gesamtkörperchenvolums die Berechnung der quantativen Zusammensetzung der Erythrocyten angestrebt wird. Naturgemäss musste das Hauptaugenmerk auf eine möglichst fehlerfreie Bestimmung des Gesammtkörperchenvolums im Blute gerichtet werden. Es sind ja gerade Mängel in dieser Richtung, welche gegenwärtig die Brauchbarkeit der besten älteren Analysen beeinträchtigen. Zur Bestimmung des Volums der körperlichen Elemente wählte Kossler das von Bleibtreu angegebene Verfahren. Die übrigen von ihm in Anwendung gezogenen Methoden sind die Trockenrückstandsbestimmung, die N-Analyse nach Kjeldahl, die pyknometrische Bestimmung des spezifischen Gewichts und die absolute Hämoglobinbestimmung mit Hülfe des spektrophotometrischen Verfahrens (Glan).

Die Bleibtreusche Methode ist in meinem Laboratorium nicht kritiklos acceptiert worden. Wie schon früher Th. Pfeiffer, bemühte sich auch Kossler durch speziell darauf gerichtete Versuche, die von verschiedener Seite gegen das genannte Verfahren erhobenen Bedenken zurückzuweisen, sowie durch Erwägung der hier in Betracht kommenden Gesetze der Osmose eine bessere Präcisierung des einzuhaltenden Standpunktes herbeizuführen. Insbesondere hat Kossler die Widersprüche dargelegt, welche sich in der besten einschlägigen Litteratur in die Begriffe der „dem Serum und den Körperchen isotonischen“ und der „dem Serum isomolekularen“ Chlornatriumlösung eingeschlichen haben.

Kosslers Bestimmungen ergeben zunächst eine möglichst genaue Kenntnis der Grösse des Körperchenvolums beim Menschen überhaupt. Bei Gesunden stellte sich eine ziemliche Konstanz dieses Volums (die „Oligoplasmie“ Biernackis konnte Kossler nie wiederfinden), ein sehr ausgesprochener Parallelismus des Hämoglobingehaltes des Blutes und des Gehaltes an Körperchensubstanz, dagegen bemerkenswerterweise keine Übereinstimmung zwischen Gehalt des Blutes an Körperchensubstanz und der Zahl der Blutkörperchen in der Volumeinheit Blut heraus. Dadurch werden mehrere in der klinischen Pathologie auf Grund der Zählung der Erythrocyten und des kolorimetrisch geschätzten Hämoglobingehaltes des Blutes aufgestellte schematische Überlegungen hinfällig. Wenn Schlüsse aus der Zahl der Erythrocyten auf den Gehalt des Blutes an Körperchensubstanz unstatthaft sind, wenn (besonders unter pathologischen Bedingungen) recht verschiedene Zahlen von Erythrocyten dieselbe Quantität

Körperchensubstanz repräsentieren, sind Begriffe wie der „verminderte oder vermehrte Hämoglobingehalt des einzelnen roten Blutkörperchens“, durch welche ganze Krankheitsbilder, wie Chlorose und perniciöse Anämie, charakterisiert werden sollten, von vorherein erschüttert. Als Massstab zur Bestimmung des Grades von Anämien liefert die Blutkörperchenzählung für sich (oder auch zusammen mit einer Fleischlschen Hämoglobinbestimmung) keinen genauen Massstab, den Hämoglobingehalt der verhandenen Erythrocytensubstanz erfährt man dadurch nicht sicher.

Bei anämischen Individuen fand Kossler durchweg mehr oder weniger weit gehende Verminderung des Körperchenvolums, für welche er als Erster exakte Werte beibringt.

Die Zusammensetzung der Erythrocytensubstanz schwankt in bestimmter Richtung bei gesunden Menschen nur wenig. Insbesondere gilt dies in Bezug auf den Gehalt von festen Stoffen überhaupt und von Stickstoff. Die Schwankungen des Hämoglobingehaltes sind bloss geringfügige. Die von Kossler gefundenen Mittelwerte berichtigen in mancher Beziehung die bisher als gültig angesehenen Werte. Auch bei Herzkranken sowie bei Sekundäranaemien mittelschweren Grades ist die Zusammensetzung der roten Blutkörperchen in Bezug auf die erwähnten Dinge der Norm gegenüber nicht wesentlich verändert, ja selbst in einigeh Fällen von hochgradiger Brightscher Anämie mit ausgeprägten Veränderungen des Serums, konnte eine in dieser Richtung den physiologischen Verhältnissen annähernd entsprechende Zusammensetzung der Erythrocytensubstanz nachgewiesen werden. Anders bei der Chlorose. Hier ergab sich als (konstante und bei anderen Anämien nicht anzutreffende) Veränderung eine Zunahme des Wassergehaltes der roten Blutkörperchen, ohne dass notwendig das Verhältnis, in welchem die untersuchten Bestandteile der Blutkörperchensubstanz untereinander (N und Hämoglobin zum Trockenrückstand) stehn, gegen die Norm verändert wäre. Die isolierte Verarmung der Erythrocytensubstanz an Hämoglobin betreffend, welche, obzwar eine Oligochromämie, auf das einzelne rote Blutkörperchen bezogen, lange Zeit für Chlorose als pathognostisch angesehen wurde, für das Gesamtblutkörperchenvolum bis dahin noch nie einwandsfrei nachgewiesen war, ist von Kossler in einigen Fällen wirklich gefunden worden bei anämischen Individuen, welche aber durchaus nicht alle gerade an Chlorose litten. Und gerade in Fällen von selbst schwerer Chlorose konnte Kossler eine derartige Achroiocythämie wieder nicht konstatieren. Die erwähnte Zunahme des Wassergehaltes möchte ich nicht etwa als ein neues pathognostisches Kriterium für Chlorose hinstellen, sondern vielmehr als ein Kennzeichen der Anhämatose überhaupt betrachten. Denn eine hydropische Entartung älterer Blutkörperchen ist a priori unwahrscheinlich.

Biernackis Anschauung, dass bei allen Anämischen eine Zunahme des Wassergehaltes der roten Blutkörperchen Platz greife, kann wohl als

durch Kossler widerlegt betrachtet werden. Auch für eine weitere von Biernacki aufgestellte Anschauung, das Wesen speziell der chlorotischen Blutveränderung beruhe auf Abnahme der Stromaeiweisskörper, findet sich in Kosslers Analysen keine Bestätigung.

Weiters hat Kossler noch einige neue Thatsachen gefunden, welche die sog. Hydrämie zu beleuchten geeignet scheinen. Der erwähnte Befund des erhöhten Wassergehaltes der Erythrocytensubstanz findet sich auch in Fällen von Chlorose, in welchen der Wassergehalt des Serum normal ist, und dort, wo der Wassergehalt des Serum wirklich gesteigert sich herausstellt, wird diese Zunahme bei weitem von der Wasserzunahme der roten Blutkörperchen übertroffen. Dem gegenüber zeigt sich in Fällen von Morbus Brightii selbst bei der hier nicht selten relativ gewaltigen Zunahme des Wassergehaltes des Serums doch die Zusammensetzung der Erythrocyten unverändert. Kossler weist also eine weitgehende Unabhängigkeit beider Blutbestandteile in Bezug auf ihren Wassergehalt nach. Besser wird die Bezeichnung „Hydrämie" bloss für jenen Zustand des Blutes zu reservieren sein, in welchem der Wassergehalt des Serums gesteigert ist, und welchem wir nach Kosslers Bestimmungen wenigstens in ausgeprägtem Grade fast ausschliesslich in Fällen von Brightscher Krankheit begegnen. Bemerkenswerterweise ist dieser hydrämische Zustand nicht mit Verminderung der osmotischen Spannung verbunden, er scheint somit ausschliesslich durch eine Verminderung der Eiweisskörper hervorgerufen zu sein.

* * *

Aus den schon angedeuteten Gründen führe ich aus der erstangeführten Arbeit Biernackis alle Daten, welche sich auf Gesamtkörperchenvolum, auf Eiweiss-, Stickstoff- und Wassergehalt der Erythrocytensubstanz beziehen, nicht ausführlicher an. Im folgenden soll nur kurz darauf Bezug genommen werden, was sich aus dessen interessanter Untersuchung über das Verhalten der anorganischen Bestandteile des Blutes und der Erythrocytensubstanz ergiebt. Im normalen Blute fand Biernacki 0,441—0,468 % NaCl, unter pathologischen Verhältnissen war der Chlorgehalt einigemal niedriger, gewöhnlich aber höher als normal: 0,509 - 0,653 % NaCl bei Chlorose, Lebercirrhose, Nephritis, Magencarcinom. Hohe Chlorwerte wurden gewöhnlich in stark hydrämischen Blutarten gefunden. Dies lässt sich leicht durch den Umstand erklären, dass in solchen Fällen das Blut sehr viel Plasma enthält, welches weit reicher an Chlor als die Blutkörperchensubstanz ist. Die Abnahme des Chlorgehaltes des Blutes in einigen Fällen ist vielleicht durch Wasserretention zu deuten. Reichliches Erbrechen stark salzsäurehaltigen Mageninhaltes führte nicht zur Abnahme des Blutchlors.

Gleichsinnige Änderungen wie das Chlor zeigte der Natriumgehalt, während der Kaligehalt des Blutes sich entgegengesetzt verhielt und bei stark wasser-

reichem Blute bis auf 0,032 bis 0,056 % K_2O abfiel (gegen 0,157—0,174 % K_2O in der Norm). Mit dem Kali wiederum gleichsinnig änderte sich der P_2O_5-Gehalt des Blutes.

In der Mehrzahl der Anämiefälle fand Biernacki auch weniger Eisen, doch traf er einige Fälle, in welchen trotz anämischer Beschaffenheit des Blutes, worauf die Zunahme des Wassers und die Abnahme des Kaligehaltes hinwies, die Eisenwerte ganz normal waren. Jedenfalls wurde in allen Fällen mehr Eisen gefunden als nach Berechnung der Hämometerdaten (v. Fleischl) zu erwarten stand.

Die Blutkörperchen selbst wurden, wie schon erwähnt, in fast allen pathologischen Fällen von Biernacki wasserreicher als normal gefunden (normal nach Biernacki = 70,5 % Wasser).

Die Blutkörperchen enthielten in der Norm 29,28—29,99 % Trockensubstanz, 0,29 % Cl, 0,243—0,252 % K_2O, 0,75 % Fe, 0,103—0,109 % P_2O_5. Davon zeigten die pathologischen Zellen Abweichungen und liessen sich in dieser Hinsicht in drei Gruppen unterbringen. In der ersten Gruppe, in den leichteren Fällen, waren die Werte von K, Cl und P_2O_5 höher als unter normalen Verhältnissen, in mittelschweren Anämien blieben die Werte normal, und erst in der dritten Gruppe, in den schwersten Fällen, waren sie etwas gegen die Norm herabgesetzt. Nur das Eisen machte eine Ausnahme; fast in allen untersuchten Fällen, ohne Unterschied, ob sehr leichte oder sehr schwere Veränderungen im Gesamtblute vorhanden waren, enthielt eine Wägungseinheit des Trockenrückstandes mehr Eisen als unter normalen Verhältnissen. Die pathologische Körperchensubstanz kann somit absolut und relativ mehr Hämoglobin enthalten als in der Norm. Biernacki hält daher die Hämoglobinverarmung durchaus nicht für eine wesentliche Veränderung der pathologischen Blutkörperchensubstanz, auch nicht bei der Chlorose. Dagegen erblickt er in der bereits erwähnten Verminderung des (Stroma-) Eiweissgehaltes eine charakteristische Eigentümlichkeit der Blutkörperchensubstanz bei Anämie.

In der zweiten angeführten Arbeit bespricht Biernacki zunächst die hinsichtlich einzelner Blutgase gewonnenen Daten. Er glaubt in einzelnen Fällen im arterialisierten Menschenblut deutlich mehr N (3—4 %) gefunden zu haben, als dem Absorptionskoëffizienten von Wasser für N entspricht; in anderen Fällen (hauptsächlich bei Hydrämie) wurde der N-Gehalt sehr niedrig gefunden. Den Mehrgehalt erklärt er sich durch bei der Entgasung stattfindende Zersetzung organischer Körper entstanden. (Sehr fraglich, mit Rücksicht auf die zugestandenen Vorgänge bei der Entgasung!) Bezüglich der Sauerstoffcapacität fand Biernacki folgendes: Bei normalen Fällen wurde in 100 ccm undefibrinierten (NaFl-) Blutes 16,02—21,82 ccm, durchschnittlich 18,77 ccm locker gebundener O_2 gefunden; das defibrinierte Blut gab in der Norm bei der Entgasung 17,83—19,60 %, durchschnittlich 18,94 % O_2. In pathologischem

Blut (NaFl-Blut) mit normalem oder nur wenig herabgesetztem Hämoglobingehalt (eigentlich wurde immer nur der Gehalt an Trockensubstanz und an Eisen bestimmt), fallen die auspumpbaren O_2-Mengen ins Gebiet des Normalen. Ein Parallelismus des O_2-Gehaltes und des Fe-Gehaltes wurde auch sonst nicht bemerkt. Bei stärkerer Verarmung an Hämoglobin (mit Fe-Gehalt des Blutes von nur 0,0315—0,0386 %) wurden Quantitäten O_2 ausgepumpt, welche von der Norm eigentlich nicht abweichen, wenn sie auch die untere normale Grenze nicht überschreiten (15,83—16,54%). Erst bei schwerster Hämoglobinarmut trifft man unternormale O_2-Werte, bis 12,64—9,07—8,42. Auch hier hält jedoch die Herabsetzung der O_2-Werte mit der Herabsetzung des Fe-Gehaltes nicht gleichen Schritt. Im defibrinierten Blute dagegen sinkt die auspumpbare O_2-Menge mit dem sinkenden Fe-Gehalte, wenn auch hier ebenfalls kein strenger Parallelismus herrscht. Biernacki findet überhaupt zumeist die O_2-Kapazität des NaFl-Blutes und des defibrinierten Blutes sehr beträchtlich verschieden, und zwar den Gehalt des letzteren in pathologischen Fällen immer geringer als den des Fluoridblutes. Bei normalem Blute ist auch das umgekehrte angetroffen worden. Je später das Fluoridblut arterialisiert und entgast wird, desto weniger locker gebundenen Sauerstoff findet man in ihm, besonders zeichneten sich in dieser Beziehung die stark hydrämischen (scilicet anämischen) Blutarten aus. Das defibrinierte Blut verhält sich dagegen umgekehrt; je später nach dem Aderlass es arterialisiert und entgast wird, desto mehr Sauerstoff findet man in ihm. Nun wurde das Fluoridblut zwar möglichst bald (1/2 bis 1 Stunde etwa nach dem Aderlass) untersucht, das defibrinierte Blut aber erst etwa 7 bis 8 Stunden nachher. Biernacki meint deshalb, dass die Differenzen im O_2-Gehalt beider Blutproben unter günstigeren Bedingungen (wenn beide sofort nach der Venaesectio hätten untersucht werden können) noch grösser gefunden worden wären. Da ferner die allmähliche Herabsetzung der auspumpbaren O_2-Mengen in besonders hohem Grade in hydrämischem Blute zustande kommt, so folgert er, dass gleich nach dem Aderlass arterialisiertes und entgastes hämoglobinarmes Blut keine subnormalen O_2-Werte zeigen würde, wie sie thatsächlich in manchen Fällen höherer Hämoglobinarmut gefunden worden sind. Mit anderen Worten, es spräche vieles dafür, dass das Arterienblut auch in Fällen hochgradigster Hämoglobinarmut eine in normalen Grenzen schwankenden Gehalt an locker gebundenem Sauerstoff besitze.

Bezüglich der CO_2 wiederum fand Biernacki folgendes: Aus dem frischen arterialisierten NaFl-Blut wurde in allen Fällen mehr CO_2 ausgepumpt, als aus dem entsprechenden defibrinierten Blute (im ersteren 34,59—35,42 %, im letzteren 27,21—31,06 %). Nach meinen eigenen Erfahrungen ist jedoch der CO_2-Gehalt des geronnenen Blutes nur recht wenig niedriger als der des vor der Gerinnung entgasten. Man findet nach Biernacki ferner im NaFl-Blute desto weniger, und im defibrinierten desto mehr CO_2, je später nach dem Aderlasse das Blut arterialisiert und entgast wird.

Auf Grund der Vergleichung der O_2-Kapazität des defibrinierten und ungeronnenen Blutes schliesst Biernacki, dass die O_2-Kapazität des Hämoglobin im lebenden Menschen gar nicht eng begrenzt sei, sondern in weiten Grenzen schwankt und er sucht die Hauptbedingung für die Erhöhung der O_2-Kapazität in dem ungeronnenen Zustand des Blutes. Die Vorstufen des Fibrins seien als Regulatoren der O_2-Kapazität anzusehen; dank ihrem Einfluss könne die O_2-Kapazität des Hämoglobins im lebenden hydraemischen (plasma-, also auch fibrinogenreichen) Blute so steigen, dass dadurch der Gehalt an locker gebundenem O_2 bis zur normalen Höhe ausgeglichen wird.

Die Erscheinung der Abnahme des O_2-Kapazität der Na Fl-Blutes beim Stehen erkläre sich aus dem allmählichen Verschwinden der Fibringeneratoren infolge Umwandlung derselben in sogenannten „flüssigen" Faserstoff, die umgekehrte Erscheinung im defibrinierten Blute durch Regeneration (resp. Abspaltung) derselben. Mit diesen Anschauungen sucht er auch verschiedene bekannte Thatsachen der sogenannten „Sauerstoffzehrung" im Blute in Einklang zu bringen.

Als Ergebnis für die Pathologie des Menschenblutes ginge vor allem folgendes hervor: Die unveränderte oder eventuell wenig herabgesetzte O_2-Kapazität des Blutes in anämischen Zuständen bildet die beste Deutung für die Thatsache, dass der Gaswechsel selbst in Fällen hochgradiger Hämoglobinarmut nicht herabgesetzt ist. Viele der zum Teil höchst interessanten Angaben, welche Biernackis letzte Arbeit enthält, bedürfen aber dringend einer sorgfältigen Nachprüfung.

6. Respiratorischer Stoffwechsel und Ökonomie der Muskelarbeit bei Herzkranken. „Kardiale" Dyspnoë.

F. Kraus, Bibliotheca medica. DI. Heft 3. 1897.

Auch bei Menschen mit verlangsamter Cirkulation ist (man vgl. oben) in der Muskelruhe ein Sinken der Oxydationen im Organismus nicht zu konstatieren. Der auffallend niedere Wert des respiratorischen Quotienten mancher herzkranker Patienten deutet wohl auf erschwerte Exkretionsbedingungen der Kohlensäure in den Lungen bezw. auf die allgemeine Stauung. Angestrengte Muskelarbeit am Ergostaten verursacht bei Herzkranken noch mehr wie bei anämischen Individuen forcierte Respiration und Überventilation (besonders hinsichtlich der O_2-Aufnahme). Hinsichtlich der Ökonomie der Muskelarbeit stehen die Herzkranken in der Reihe ebenfalls zu unterst. Mit diesen Ergebnissen meiner Respirationsversuche bei Herzkranken ist die Behauptung von Baschs und seiner Schüler, dass das Wesentliche der Herzdyspnoë in einer absoluten Insufficienz der Atemmechanik liegt, welche zu mangelhafter Lüftung der Alveolen Veranlassung giebt, nicht zu vereinbaren.

Die von mir nachgewiesene (schon mehrfach erwähnte) Überventilation, sowie die weitere gefundene Thatsache, dass bei dyspnoischen Herzkranken die durch die jeweilige Atemmechanik unterhaltene alveolare Sauerstoff- und Kohlensäurespannung günstige sind, sprechen direkt gegen jene Aufstellung. Die bei meinen herzleidenden Versuchspersonen hervorgerufene Arbeitsdyspnoë war aber gewiss eine pathologische, denn die Patienten verbrauchten bereits intramolekulären Sauerstoff. Ich habe die kardiale Dyspnoë (wie jede Dyspnoe) ebenfalls als Reaktion des Atemcentrum auf gesteigerte Erregungsbedingungen aus der Cirkulation zu begründen mich bemüht. Durch Blutgasanalysen habe ich als Erster gezeigt, wie hoch der CO_2-Gehalt des Blutes bei Herzkranken steigen kann. Auch den O_2-Gehalt des Venenblutes fand ich öfter auffallend vermindert. Ob man nun deshalb annehmen will, dass der Organismus der Herzkranken sich seiner produzierten Kohlensäure nur unvollkommen zu entledigen und sich schwer mit O_2 zu versorgen vermag (Lungeninduration), oder ob man die beiden angeführten, durch meine Blutgasanalysen gefundenen Thatsachen bloss auf den verlangsamten Blutlauf zurückführt, jedenfalls geht die äussere Atemmechanik über die Leistungsfähigkeit der Lungen als sauerstoffabsorbierendes Organ, beziehungsweise als Kohlensäuredrüse hinaus. Die Atemmechanik kann unzweckmässig, unökonomisch sein, (absolut) insuffizient ist sie aber nicht.

---

3. Störungen der Nebennierenfunktion (Morbus Addisonii).

Von

F. Chvostek, Wien.

Litteratur.

1. Abelous, Sur action antitox. des caps. surrén. Compt. rend. de soc. de biol. 1895. 15 Juin. p. 459.
2. Abelous et Langlois, Sur les fonct. des caps. surrénal. Compt. rend. de soc. de biol. 1895 4. Mai.
3. Aitken, Case of Addison disease; necropsie. Lancet. 1895. April 13.
4. Althaus, Brit. med. Journal 1895.
5. Arren, Essai sur les capsules surrénales. Thèse Paris. 1894.
6. Audry, Sur le rôle des clasmocytes dans la chromoblastose addisonienne. Merc. méd. 1894. Nr. 30.
7. Auld, A further report of the suprarenal gland and the causation of Addison disease. Brit. med. Journal. 1894. p. 745. — A third report on the suprarenal gland and the causation of Addisons disease. Brit. med. Journ. 1896. p. 10.
8. Savino Berardi, Contributo alla patologia del morbo di Addison. Arch. ital. di clinic. med. 1896. Vol. XXV, 1. p. 17.
9. Biedel, Vorläufige Mitteilung über die Wirkung der Nebennierenextrakte. Wiener klin. Wochenschr. 1896. Nr. 9.
10. Biedel, Cit. nach Neusser. S. 26.
11. Biedel, Cit. nach Neusser. S. 80.
12. Binaud, Cit. nach Letulle.
13. Boinet, Resultates de soixante-quinze ablations des deux caps. surrén. Compt. rend. de soc. biol. 1895 9 Mars. p. 162.
14. Derselbe, Nouvell. recherches sur la resistance a la fatigue des rates éloignés des capsules depuis longtemps. Compt. rend. de soc. biol. 1895. 27. April.
15. Boinet, Action antitoxique des capsules surrénales sur la neurine. Gaz. d. hôpiteaux 1896. p. 447.
15a. Derselbe, Recherches expérimentales sur la pathogénie de la malad. d'Addison. Rev. de méd. 1897. Nr. 2.
16. Bramwell, Two clinical lectures on Addis. disease. Brit. med. Journ. 1892. Jan. 2, 9.
17. Brauer, Beitrag zur Lehre von den anatom. Veränderungen des Nervensystems bei Morb. Addis. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1895. Bd. VII. 5. u. 6. Heft.

18 Burkard, Diabetes u. Nebennierensarkom. Berl. Ver. f. inn. Med. Sitz. v. 15. Mai 1897. Ref. Centralbl. f. klin. Med. 1897. S. 322.
19. Carbone, Über ein Harnpigment bei Morb. Addisonii. Acad. med. Turin. Sitzung vom 23. Mai 1896. Ref. allg. med. Centralztg. 1896. S. 846.
20. Carlier, Note on the structure of the suprarenal body. Anat. Anzeiger. 1893. Nr. 12, 13.
21. Caussade, Considerations sur la pathogénie de la maladie d'Addison. Union méd. 1895. Nr. 26.
22. Derselbe, Soc. de biol. de Paris. Sitzung vom 11. Januar 1896. Ref. Centralbl. f. pathol. Anatomie. 1896. S. 729.
23. Cervelini, Geheilter Morb. Addis. Rif. a med. 1896. Nr. 154. Ref. Wiener med. Presse. 1897. S. 54.
24. Charrin et Langlois, Action antitox. du tissu des caps. surrénal. Compt. rend. de soc. de biol. 1894. 19 Mai. p. 410.
25. Clarke, A case of diabetes insipidus treated by injection of suprarenal bodies. Brit. med. Journ. 1895. Mai 18.
26. Colemann, Tuberculosis of the adrenal bodies una-companied by bronzing. New York med. Record. 1894. Juli 14.
27. Cybulski, Weitere Mitteilungen über die Funktion der Nebennieren Anzeiger d. Akad. d. Wissensch. in Krakau. März 1895.
28. Derselbe, Über die Funktion der Nebenniere. Gazeta lekarska. 1895. Nr. 12. Warschau. Wiener med Wochenschr. 1896. 1. Febr.
29. Danilewsky, Wirkung des Hydrochinons. Arch. f. exper. Pathol. Bd. XXXV. S. 105.
30. Darier, Ophthalm. Gesellsch. in Heidelberg. 7. August. 1896. Ref. klin. Wochenschr. 1896. Nr. 40.
31. Diamare, I corpuscoli surrenali di Stannius ed i corpi del cavo abdominale dei Teleostei. Bull. d. soc. dei natur. di Napoli. Vol. V. p. 9. Centralbl. f. Physiol. 1895. Bd. IX. S. 613.
32. Dogiel, Die Nervenendigungen in den Nebennieren der Säugetiere. Arch. f. Anat. u. Phys. 1894. Anat. Abteilung. S. 90.
33. De Domenicis, Experimentelle Untersuchungen zur Physiologie der Nebennieren, Wirkungen der Transplantation derselben. Wiener med. Wochenschr. 1897. Nr. 1.
34. Donkin, Ein Fall von rapid verlaufenen Morb. Addison. Lancet. 1895. Nr. 5. Ref. Allg. med. Centralztg. 1895. S. 367.
35. Drozda, Morb. Addisoni — Tod. Wiener med. Presse. 1896. S. 1346.
36. Dubois, Des variations de toxicité des extraits de caps. surrénal. Arch. de physiol. Vol. XXVIII. 1896. p. 412.
37. Dufour, La pathogénie capsulaire de maladie bronzée. Thèse Paris. 1894.
38. Epelbaum, Contribution a l'étude de l'organothérapie; Corps thyroide. Capsules surrénales. Thèse Paris. 1895. Cit. nach Kahlden.
39. S. Fraenkel, Beiträge zur Physiologie und physiol. Chemie der Nebennieren. Wiener med. Blätter. 1896. Nr. 14 ff.
40. Friedland, Über einen Fall von accessorischen Nebennieren in beiden Samensträngen etc. Prager med. Wochenschr. 1895 Nr. 14.
41. Gioffredi et Zinno, Contributo alla patolog. del morb. di Addison. Rif. med. Bd. XI. 1895, 88, 89
42. Gluzinski, Über die physiol. Wirkung der Nebennierenextrakte. Wiener klin. Wochenschrift. 1895. S. 251. Przeglad lekarski. 1895. Nr. 9.
43. Goldscheider, Fortschritte der Medicin. 1896. S. 239.
44. Gourfein, Recherches physiologiques sur la fonction des glandules surrénales. Rev. méd. de la Suisse rom. Vol. XVI. 3. p. 113. Mars 1896.
45. Derselbe, Recherches physiolog. et chimique sur une substance toxique extracte des capsul. surrénal. Travaux du laborat. de thérap. expérim. Genève. Vol. II. 1896. Compt. rend. de soc. de biol. Vol. 121. p. 311.

46. Gottlieb, Über die Wirkung der Nebennierenextrakte auf Herz und Blutdruck. Arch. f. exp. Pathol. 1896.
47. Hansemann, Über einen seltenen Fall von Morb. Addisonii. Hufelandsche Gesellsch. 21. Nov. 1895. Ref. allg. med. Centralztg. 1896. S. 56. Schmidts Jahrb. Bd. 252. S. 243.
48. Kahlden, Über Addisonsche Krankheit und über die Funktion der Nebennieren. Centralblatt f. pathol. Anat. 1896. Bd. VII. Nr. 11, 12.
49. Keferstein, Über Broncekrankheit (Morb. Addis.). Allg. med. Centralztg. 1896. p. 1035.
50. Kinzler, Über den Kausalzusammenhang zwischen Zerstörung der Nebennieren und Bronzed-skin. Inaug.-Diss. Tübingen 1895.
51. Kölliker, Die Nerven der Nebennieren. Neurolog. Centralbl. 1894. S. 744. Bericht über die 66. Versammlung deutscher Naturforscher in Wien.
52. Lancereaux, Les glandes vasculaires; leur rôle pendant la période de croissance. Semaine méd. 1893. Vol. XIII, 4.
53. Langlois et Charrin, Lésions des caps. surrénales dans infection. Compt. rend. de biol. 1894. p. 99.
54. Lauthlin, Report of a case of Addison disease, with remarks. Med. News. 1895. Sept. 14.
55. Lepicque et Auscher, Chem. Analyse des Pigments bei Morb. Addisoni. Soc. de biol. Paris. Sitz. v. 11. Mai 1895. Ref. Centralbl. f. pathol. Anat. 1896. S. 116.
56 Letulle, Adénomes de la gland. surrénale. Arch. d. sc. méd. Vol. I. 1896. p. 80.
57. Derselbe, Arch. gen. de méd. Sept. 1894.
58. Lewin und Boer, Quetschung und Ausrottung des Gangl. coeliacum. Deutsche med. Wochenschr. 1894. Nr. 10.
59. J. Lloyd, Notes on case of Addisons disease; recovering during the administration of extract of suprarenal body. Brit. med. Journal. 1895. August 24.
60. Manasse, Über die Beziehungen der Nebennieren zu den Venen und dem venösen Kreislauf. Virchows Archiv. Bd. 135. S. 263.
61. Derselbe, Über zuckerabspaltende phosphorhaltige Körper in Leber und Nebenniere. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. XX. 1895. p. 478.
62. Mlodzejewski, Zwei Fälle von Morb. Addisoni. Med. Rundschau. 1895. Nr. 7.
63. Moore, On the chemical nature of a physiologically substance occurring in the suprarenal gland. Journ. of Physiol. Vol. XVII, 6.
64. Mühlmann, Zur Physiologie der Nebenniere. Deutsche med. Wochenschr. 1896. Nr. 26.
65. F. H. Müller, Über einen bisher nicht beobachteten Formbestandteil des Blutes. Centralblatt f. pathol. Anat. 1896.
66. Murrell, A case of Addis. disease treated unsuccessfully with suprarenal capsules. Lancet 1896. Februar 1.
67. Nabarro, The proteids of supraren. capsul. Journ. of Phys. Vol. XVII, 6.
68. Neusser, Die Erkrankungen der Nebennieren. Nothnagels spezielle Path. u. Therap. Bd. 18. 3. Teil.
69. Oestreich, Operative Heilung eines Falles von M. Addison. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXXI. S. 123.
70. Oliver und Schäfer, On the physiological action of extract on the suprarenal caps. Journ. of Phys. Vol. XVI. p. 1. Vol. XVII, 6. Vol. XVIII, 3. p. 203, 230, 277.
71. Oliver, Schäfer, Moore, Nabarro, Journ. of Phys. Vol. XVII. Nr. 6.
72. Oliver, On the therapeutic employement of the supraren. gland. Brit. med. Journ. 1895. 14. Sept.
73. Parkinson, Royal and chirurg. Soc. London. Ref. Allg. med. Centralztg. 1896. S. 120.
74. Pilliet, Etude expériment. sur les lésions des caps. surrénal dans quelques empoisonnements. Arch. de physiol. Vol. VII, 3. p. 555.
75. Post, Über normale und patholog. Pigmentierung der Oberhautgebilde. Virchows Archiv. Bd. CXXXV, 3. p. 479. 1894.
76. Renner, Neue Symptome der Addison'schen Krankheiten. Vereinsbl. f. Pfälzer Ärzte. 1896. Bd. XII. 3. S. 53. Ref. Schmidts Jahrb. 252. S. 243.
77. Ricker, Zur Histologie der in der Niere gelegenen Nebennierenteile. Centralbl. f. pathol. Anatomie. 1896. S. 363

78. Riehl, Mycosis fungoides und Morb. Addison. Wiener klin. Wochenschr. 1895. S. 81.
79. Ringer, Ibidem.
80. Santi Rintorni lo Re., Riforma medica. 1895.
81. Rolleston, Abstract of the Goulstonian lectures on the suprarenal bodies. Lancet 1895. March 23.
82. Samter, Ein Fall von traumatischer Wanderniere. Monatschr. f. Unfallheilk. 1896. 9. H.
83. Samuel, Deutsche med. Wochenschr. 1896. Nr. 19.
84. Sansom, Addisons disease treated by suprarenal extract. Brit med. Journal. 1895. November 16
85. Schiperowitsch, Zur Ätiologie und Therapie der Morb. Addis. Wochenschr. f. prakt. Med. 1895. Nr. 13.
86. Schmey, Über die traumat. Entstehung der Morb. Addis. Allgem. med. Centralztg. 1896. S. 171.
87. Derselbe, Uber die Beziehungen zwischen Nebennierenkrankheiten (Morb. Addis.) und Menstruationsstörungen. Allg. med. Centralztg. 1896. S. 171.
88. Schmorl und Kockel, Die Tuberkulose der menschlichen Placenta und ihre Beziehung zur kongenitalen Infektion und Tuberkulose. Zieglers Beiträge zur pathol. Anat. Bd. XVI. S. 313.
89. Schilling, Morb. Addisoni und Organtherapie. Münch. med. Wochenschr. 1897. p. 170.
90. Sibley, A case of Addison disease; necropsy. Lancet 1896. Mai 23.
91. Star, Lancet 1895. Nr. 5.
92. Stokton, A case of Addissons disease treated by the ingestion of the adrenals of the sheep; floating kidney with diseased adrenal palpabel. Med. News 1895. Nr. 16.
93. Symonowicz, Über die Erscheinungen nach Nebennierenexstirpation bei Hunden. Anz. d. Akad. d. Wissensch. in Krakau. Febr. 1895.
94. Derselbe, Die Funktion der Nebenniere. Pflügers Archiv. 64. Bd. S. 97.
95. Stadelmann, Über das Vorkommen von Gallensäuren, Hippursäure und Benzolsäure in den Nebennieren. Zeitschr. f phys. Chemie. Bd. XVIII. 3. u. 4. Heft.
96. Turney, Royal and chirurg. Soc. London. Ref. allg. med. Centralztg. 1896. S. 120.
97. Ulrich, Anatom. Untersuchungen über partiell und ganz verlagerte und accessorische Nebennieren. Inaug.-Diss. Zürich 1895.
98. Velich, Über die Einwirkung des Nebennierensaftes auf den Blutkreislauf. Wiener med. Blätter. 1896. S. 223.
99. Weinberg, Sitzungsber. der anat Gesellsch. zu Paris. Ref. Centralbl. f. pathol. Anat. 1896. S. 40.
100. Winslow, A case of Addis. disease. Boston med. and surgic. Journ. 1895. Juli 11.
101. White, Royal and chirurgic. Soc. London. Ref. allg. med. Centralztg. 1896. S. 120.

Das regere Interesse, das in den letzten Jahren den bisher wenig beachteten Organen den Nebennieren entgegengebracht wurde, hatte eine grosse Reihe einschlägiger Arbeiten zur Folge, die uns Aufschluss bringen sollten über den Bau und die Funktion dieser Organe und über den Effekt ihrer pathologischen Veränderungen. Die Untersuchungen konnten von vorne herein als Erfolg versprechend angesehen werden, da durch die neuen Gesichtspunkte, die sich uns durch die Einführung der Organtherapie ergeben hatten, auch für die Nebennieren ein weites und ergiebiges Arbeitsfeld erschlossen erschien. Und in der That sehen wir, dass die Ergebnisse der bisher vorliegenden Untersuchungen bereits einen wesentlichen Fortschritt in der Erkenntnis der derzeit in Schwebe befindlichen Streitfragen über die Funktion der Nebennieren bedeuten, indem sie vollständig neue Thatsachen

zu Tage gefördert haben, die uns das Verständnis der bei pathologischen Veränderungen derselben zu beobachtenden Krankheitserscheinungen ermöglichen.

Auch die anatomische Forschung hat unser Wissen über den Bau dieser Organe wesentlich gefördert und durch ihre Ergebnisse scheint die Annahme, dass die Nebennieren rein nervöse Organe seien, wie dies ursprünglich von Luschka angenommen wurde, wohl definitiv ausser Geltung gesetzt. Ebenso wenig findet die Anschauung von Klebs, der nur die drüsige Natur der Organe annimmt und behauptet, in denselben nicht mehr Nerven, als in der Leber und Niere gefunden zu haben, eine Stütze. Dagegen erfährt die Annahme von Henle, v. Brunn, Braun, Hyrtl u. a., die finden, dass das Organ äusserst nervenreich ist, eine weitere Bestätigung.

Dogiel (32), der nach der Methode von Golgi untersuchte, giebt eine detaillierte Schilderung des Verlaufes und der Endausbreitungen der Nerven der Nebenniere. Er betont den Reichtum dieses Organs an nervösen Elementen und kommt auf Grund seiner eingehenden Untersuchungen zu folgenden Schlüssen: In der Marksubstanz der Nebennieren der Säugetiere sind unzweifelhaft zweierlei Arten von Zellen, die einen, die die Hauptmasse bilden, gehören zu den Drüsenzellen, die anderen zu den sympathischen Nervenzellen, wobei die letzteren in gar keiner Beziehung zu ersteren stehen und sich ihrem Bau nach durchaus nicht von ähnlichen Zellen unterscheiden, welche das Ganglion solare und andere sympathische Ganglien bilden. Was die eigentlichen Drüsenzellen der Marksubstanz betrifft, so werden sie von einem Netz eingeschlossen, das aus feinen Fäden und Fädchen besteht, die sich von dem Nervengeflecht absondern, das die betreffenden Zellengruppen umgiebt, oder von Ästchen, die an diese oder jene Gruppe herantreten. Die Fäden des Nervennetzes, in dessen Maschen sich die Zellen ablagern, wie auch die ihnen angehörigen Verdickungen legen sich dicht an die Oberfläche der Zellen an. Zu ähnlichen Resultaten gelangt Kölliker (51). Nach ihm hat die Rindensubstanz eine nicht unbedeutende Anzahl von Nervenfäserchen, die mit freien Enden zwischen den Rindenzellen enden, ohne nähere Beziehungen zu diesen Zellen darzubieten. In der Marksubstanz, die viel reicher an Nerven ist, treten die Nervenenden zu den einzelnen Zellen in ganz besondere Beziehungen, indem jede Zelle von einem Geflecht oder einem Korb von Faserenden umgeben ist. Diese Zellen des Markes sind keine Nervenzellen wie Fusari annimmt, sondern einfache Drüsenzellen. Daneben finden wir z. B. nach Gottschau beim Menschen Ganglienzellen, die offenbar keine andere Bedeutung haben, als die Elemente der Ganglien, die an der Oberfläche sich finden. Auch sensible Nerven sind in den Nebennieren vorhanden, vielleicht besonders in ihren oberflächlichen Nervenplexus. Endlich gelangt Kölliker zu dem Schlusse, dass die Zellen der Marksubstanz höchstwahrscheinlich, unter dem Einflusse der Nerven, besondere in das Blut übergehende Substanzen bilden, eine Funktion, die vielleicht in geringerem Grade

auch den Zellen der Rinde zugeschrieben werden darf. Vollständig in Einklang mit der letzterwähnten Anschauung von Kölliker über die Funktion der Marksubstanz sind die Annahmen, zu welchem Dogiel auf Grund seiner Untersuchungen gelangt. Er betont die innigen Beziehungen der Markzellen zu den Venen, indem sie kranzartig um die Gefässe gruppiert liegen und mit einer Seite unmittelbar der Gefässwand anliegen und in dieser Gruppierung längs der Gefässe verlaufen, so dass dieselben wie von einem Futterale umgeben erscheinen. Diese nahen Beziehungen der Zellen zu den Venen, auf die schon Moers, Arnold und Stilling aufmerksam gemacht haben, lassen es wahrscheinlich erscheinen, dass die Produkte, die von den Zellen ausgeschieden werden, leicht in die Gefässhöhle gelangen. da die Wände fast nur aus einer Endothelhülle bestehen. Die Venen scheinen gleichsam die Stelle der Ausführungsgänge der Nebenieren zu vertreten. Er stützt sich hierbei noch auf die Befunde von C. Alexander. Carlier (20), die in den Markzellen besondere Körnchen, etwa in der Art der Zymogenkörnchen nachweisen konnten, welche aus den Zellen in die Venensinuse gelangen. Eine weitere Stütze findet die Anschauung, dass die Markzellen ihr Sekret in die Blutbahn abgeben, durch die Untersuchungen von Manasse (60), nach welchen die Beziehungen derselben zu den Venen noch inniger sich gestalten. Manasse fand in den Venen der Nebennieren freie Nebennierenzellen und in das Lumen hineinragende Zapfen von Nebennierensubstanz. Diese vorspringenden Zapfen haben keinen Endothelabschluss gegen die Vene. Selbst die spaltenförmigen kleinsten Venen zeigen nur auf einer Seite Endothel, während die Wand der anderen Seite von Parenchymzellen direkt gebildet wird. Es besteht also innerhalb des gesamten Venensystems der Nebennieren eine direkte Kommunikation zwischen Nebennierenzellen und Blut. Aber auch in den feinsten drüsengangartigen Spalten zwischen den einzelnen Parenchymzellen fand er Blutkörperchen und konnte manchmal eine direkte Verbindung einer venösen Kapillare mit einem solchen Spaltraum nachweisen. In sämtlichen Venen, seltener in den Arterien der Marksubstanz, konnte er eine braune, glasige homogene Masse, mit Blutkörperchen innig vermischt, auffinden. Dieselbe Masse fand er auch in den cylindrischen Zellschläuchen der Marksubstanz (Pferd und Rind), deren Lumina damit ausgefüllt erschienen und manchmal einen Übergang in die Kapillargefässe erkennen liessen. So sehr die räumlichen Beziehungen für eine Entstehung der gefundenen Substanz aus den Nebennierenzellen spricht, so glaubt er doch die Frage, ob dieselben als Sekret der Markzellen aufzufassen seien, nicht mit Sicherheit entscheiden zu dürfen, weil er auch in den Arterien die hyalinen Massen fand und man diesen Befund nur durch die Annahme einer rückläufigen Blutbewegung in die Arterien erklären könnte. Ob eine derartige Bewegung wirklich stattgefunden hat, lässt sich nicht entscheiden. Dieselben Befunde konnte Auld (7) erheben. Dieser Autor, der

bereits in zwei früheren Mitteilungen zu beweisen versucht hatte, dass die Marksubstanz der wesentliche Bestandteil der Nebenniere ist und die Rinde höchstens eine untergeordnete funktionelle Bedeutung hat und dass die Funktion des Markes in der Absonderung einer kolloidähnlichen Masse beruht, die in das Blut übergeführt wird und einen trophischen Einfluss auf das sympathische Nervensystem ausübt, beschäftigt sich neuerdings mit dieser Frage. Auch er konstatiert den innigen Zusammenhang der Markzellen mit den Gefässen konform den Angaben von Dogiel und kann dieselben kolloiden Massen in den Blutgefässen nachweisen. Er nimmt an, dass die Markzellen ihren farblosen, teils flüssigen, teils kolloiden Inhalt direkt in das Blutgefäss entleeren, während sie andererseits Bestandteile aus den Blutgefässen in sich aufnehmen. Namentlich sollen sie Pigmentmassen und ganze rote Blutkörperchen aufnehmen, die sie unter der Einwirkung eines in ihnen vorhandenen Fermentes in jene Substanz verwandeln, die in die Blutgefässe ausgeschieden wird und die er in den Gefässen nachweisen konnte. Sie giebt in den Zellen und in den Blutgefässen auf Reagentien dieselbe charakteristische Färbung. Es können diese Massen nur noch verwechselt werden mit kugeligen kolloidartigen Massen, die in den Zellen durch die Umwandlung des Zellprotoplasmas bei krankhafter Reizung entstehen und in die Blutgefässe übergehen können, ferner mit hyalinen oder homogenen Blutgerinnseln, innerhalb der Blutgefässe des Markes. Im Übrigen müssen wir hier auf die ausführlichen Erörterungen dieser Verhältnisse von Lubarsch im III. Bande des 1. Jahrganges S. 488 ff. verweisen.

Durch diese Untersuchungen scheint übereinstimmend der Nachweis erbracht, dass die Nebenniere den drüsigen Organen zuzuzählen ist und dass sie in innigem Konnex zu dem Blutgefässsystem steht, als Blutdrüse aufzufassen ist, eine Thatsache, die durch die Ergebnisse der experimentellen Forschung ihre weitere Bestätigung erfährt und als gesichert angenommen werden kann. Die zahlreichen in der Nebeniere vorhandenen Nerven dürften als Drüsennerven aufzufassen sein, unter deren Einfluss die Bildung der Substanz erfolgt, die in das Blut übergeht, eine Annahme, die bereits von Funck und Grünhagen ausgesprochen wurde. Weniger geklärt erscheint durch die neueren Untersuchungen die Rolle, welcher der Rindensubstanz zugesprochen werden soll. Übereinstimmend wird nur die Marksubstanz infolge ihres anatomischen Baues als die belangreichere Schicht angesprochen, die mit der Sekretion direkt in Zusammenhang gebracht werden muss.

Weitaus wichtigere Aufschlüsse über die Funktion der Nebennieren verdanken wir der experimentellen Forschung, der das Hauptverdienst in Bezug auf die Klärung der hier in Betracht kommenden Fragen zugesprochen werden muss.

Zunächst erscheint die Frage ob die Nebennieren lebenswichtige Organe sind, ihrer definitiven Lösung wohl zugeführt. Alle im Verlaufe der letzten

Jahre unternommenen Untersuchungen führen einheitlich zu demselben Resultate dahingehend, dass die Nebennieren als lebenswichtige Organe aufzufassen sind, nach deren Entfernung der Tod des Tieres erfolgt, so dass die ursprünglich von Brown-Sequard verfochtene Anschauung nunmehr als zu Recht bestehend wird angesehen werden müssen. Analoge Resultate, wie sie in den letzten Jahren von Abelous (1, 2), de Domenicis (33), Auld (7), Thiroloix, Langlois (53), Carbone (19) erhalten wurden, finden wir auch bei den späteren Untersuchern. Gourfein (44, 45) findet, dass nach vollständiger Zerstörung beider Nebennieren bei Fröschen, Molchen und Tauben stets der Tod innerhalb kurzer Zeit eintritt, (je nach der Tiergattung verschieden [4 Stunden bis 6 Tage]) während die Zurücklassung auch nur des zehnten Teiles dieser Organe das Leben zu verlängern im stande ist und die Entfernung nur einer Nebenniere ohne wesentliche Störung vertragen wird. Ebenso lässt sich durch Implantation einer Nebenniere bei Tieren, denen diese Organe entfernt wurden, das Leben verlängern, die Erscheinungen abschwächen, während die Einverleibung einer Nebenniere eines Tieres einer anderen Species gar keinen Einfluss ausübt. Symonowicz (93, 94) findet bei Exstirpation einer Nebenniere bloss vorübergehende Apathie und vorübergehende leichte Steigerung der Temperatur, während nach der Entfernung beider Organe der Tod bei Hunden innerhalb 8—15 Stunden unter den Erscheinungen von Apathie, Mangel an Appetit, Parese der unteren Extremitäten, beträchtlichem Absinken des Blutdruckes und Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen sowie des Hämoglobingehaltes erfolgt. Durch intravenöse Injektion von Nebennierenextrakt lassen sich die Erscheinungen für einige Zeit hinausschieben. Auch Cybulski (27) findet dieselben Verhältnisse. Auch er konnte beobachten, dass die Exstirpation einer Nebenniere keine wesentlichen Erscheinungen setzt, während nach operativer Entfernung beider der Tod innerhalb 24 Stunden eintritt. Die hierbei zu Tage tretenden Erscheinungen sind Apathie, Dyspnoë, Rigidität der Muskeln, Absinken des Blutdruckes und der Harnmenge, Verlangsamung des Pulses und Vermehrung der roten Blutkörperchen. De Domenicis fand den Tod der Tiere in kurzer Zeit eintretend und konnte er denselben auch nicht aufhalten, wenn er eine Nebenniere entfernt und an eine andere Stelle gebracht hatte und dann erst nach 10—15 Tagen die zweite Nebenniere exstirpierte, selbst wenn die mikroskopische Untersuchung der transplantierten Drüse dieselbe grösstenteils unverändert zeigte. Ebensowenig blieben die Tiere bei Verlagerung beider Nebennieren unter Wahrung ihrer Verbindungen an der Vorderseite oder bei totaler Exstirpation einer Drüse, Abtragung der anderen zur Hälfte und Belassung derselben mit offener Schnittfläche in normaler Lage am Leben. Die einzige Ausnahme von diesen übereinstimmenden Resultaten schienen die Versuchsergebnisse von Boinet (13 bis 15a) zu sein, die in Übereinstimmung zu bringen gewesen wären mit den Anschauungen von Gratiolet, Philippeaux, Harley, Schiff, Nothnagel und

neuerdings von Pál. Boinet konnte nämlich von 75 Ratten, bei welchen beide Nebennieren exstirpiert wurden, 11 Ratten Monate hindurch am Leben erhalten, ohne dass nennenswerte Erscheinungen zu beobachten gewesen wären. Diese Tiere widerstanden ebenso gut wie normale der Ermüdung, obwohl, wie an zwei getöteten Ratten nachgewiesen werden konnte, die vollständig entfernten Nebennieren sich nicht regeneriert hatten. Die übrigen Tiere starben teils an den unmittelbaren Folgen der Operation, die Mehrzahl erst nach Wochen und Monaten. Als Todesursache supponiert er Intoxikation (nachgewiesene grössere Toxizität des Blutes), Änderung der Blutmischung (in zwei Dritteln der Fälle enthielt das Blut Hämatoidin und andere Krystalle, schwarzes Pigment oder braune Körnchen), und endlich Rückenmarks- und Sympathikusläsionen. In Bezug auf die Wertigkeit derartiger negativer Befunde wollen wir auf die in früheren Besprechungen angeführten Momente verweisen (Chvostek, I. Bd., S. 100, Lubarsch, III. Bd., S. 498, Jahrg. I). Abelous und Langlois erklären die Befunde von Boinet durch den so häufigen Befund von accessorischen Nebennieren bei Ratten, durch deren Anwesenheit das Überleben der Tiere sowie deren Widerstandsfähigkeit gegen Ermüdung ihre Erklärung finden würden. Sie weisen darauf hin, dass bei Ratten nach Exstirpation der Nebennieren sich oft eine grosse Anzahl von accessorischen Drüsen findet, wahrscheinlich nur eine Hyperplasie der normalerweise schon vorhandenen mikroskopisch-kleinen, accessorischen Nebennieren. Es wird eine derartige Annahme, versprengtes Nebennierengewebe für einen Teil der negativen Versuchsergebnisse verantwortlich zu machen, um so plausibler erscheinen können, als die Untersuchungen der neueren Zeit immer mehr darthun, dass versprengte Nebennierenkeime sowohl beim Tiere als beim Menschen kein gar so seltener Befund sind und an den verschiedensten, weit abgelegenen Stellen angetroffen werden können, so dass die Untersuchung der Operationsstelle nach Nebennierenresten allein wohl als unzureichend angesehen werden muss. Es geben uns diese Befunde jedoch gleichzeitig einen Anhaltspunkt, einen Teil der von verschiedenen Autoren erhaltenen differenten Resultate auf die Verschiedenheit des zu den Versuchen verwendeten Tiermaterials zu beziehen. Sie legen ferner die Annahme nahe, dass möglicherweise bei den verschiedenen Tierspecies den Nebennieren eine nach der einen oder anderen Richtung hin abweichende Funktion, eine andere Rolle in dem organisierten Zellstaate des Tierkörpers zufallen könnte. So sehen wir ja, dass die subkortikalen Centren bei den niederen Tieren eine viel grössere und ganz andere Rolle gegenüber der Hirnrinde spielen, als dies beim höchst organisierten Tiere dem Menschen der Fall ist, ein Verhalten, das uns auch den enthirnten Hund von Goltz verstehen lässt. Gestützt würde eine derartige Annahme durch die Befunde von Oliver und Schäfer (70, 71), der nachdrücklich betont, dass die subcutane Injektion von Nebennierenextrakten je nach der Tierart verschiedene Folgen hat, sowie

durch den Umstand, dass nach Exstirpation der Nebennieren die intravenöse Injektion von Nebennierenextrakten einer anderen Tierspecies ohne Erfolg bleibt, während Extrakte derselben Species die letalen Folgen hinauszuschieben imstande sind. Wenn wir uns also auch nicht verhehlen dürfen, dass der direkten Übertragung der durch das Tierexperiment gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen gewisse Bedenken entgegenstehen, so glauben wir doch auf Grund der nahezu übereinstimmenden Resultate der experimentellen Forschung, sowie deren Kongruenz mit den Erfahrungen der menschlichen Pathologie zu der Annahme berechtigt zu sein, die Nebennieren als lebenswichtige Organe anzusprechen.

Bei der Lösung der Frage nach der Funktion der Nebennieren wurde neben den bisher geübten Verfahren aus den Ausfallserscheinungen nach Exstirpation dieser Organe Schlüsse auf die Funktion derselben zu ziehen, und durch chemische Untersuchung der Nebennieren eventuelle Anhaltspunkte zu gewinnen, noch ein neuer Weg eingeschlagen, der durch die immer mehr zur Geltung gelangte Organtherapie nahe gelegt worden war. Man ging daran, die Wirkung der Nebennierenextrakte zu untersuchen, eine Richtung, in der sich auch die Chemiker dann bewegten, indem ihr Bestreben dahin ging, die wirksame Substanz der Nebennieren genauer kennen zu lernen und zu isolieren. „Es ist merkwürdig", wie Neusser betont, „dass man an diese Untersuchungen erst so spät ging, nachdem bereits Johannes Müller auf diese Methode hingewiesen hat, indem er sagt: ob das Blut während des Durchganges durch das besprochene Gefässgewebe der Rinde eine eigentümliche Veränderung erleidet und als verändertes Blut durch die Vena suprarenalis zum übrigen Venenblut gelangt? Die Vene suprarenalis müsste man beim lebenden Tiere unterbinden uud die Feuchtigkeit im Innern der Vene und Nebenniere untersuchen".

So wertvolle Ergebnisse uns diese Untersuchungen gebracht haben, so sind wir durch sie zu keineswegs einheitlichen Anschauungen gelangt. An den differenten Resultaten kann in erster Linie der verschiedene bei der Untersuchung eingeschlagene Weg als massgebend angesehen werden. Die eine Gruppe von Untersuchern sieht in der Nebenniere ein entgiftendes Organ, bei dessen Entfernung sich im Körper toxische Substanzen anhäufen, die den Tod des Tieres herbeiführen. Die andere Gruppe nimmt an, dass die Nebenniere eine physiologisch wirksame und lebenswichtige Substanz in die Blutbahn absondert und sieht in der Produktion dieser Substanz die einzige Funktion dieser Organe. Nur ganz Vereinzelte neigen der Anschauung hin, dass die Nebennieren beide Funktionen in sich vereinigen dürften. Endlich findet sich eine kleine Gruppe, welche zu den verschiedensten Ansichten gelangt, die zum Teil völlig widersprechend erscheinen.

Was zunächst jene Anschauung anbelangt, die in den Nebennieren entgiftende Organe sieht, so liegen verhältnismässig wenig neue Arbeiten vor,

welche dieselbe zu stützen geeignet wären. Auch bewegen sie sich zumeist in denselben Bahnen und gehen von denselben Gesichtspunkten aus, die wir in den ersten diesbezüglichen Arbeiten von Abelous, Thiroloix, Auld, Carbone, Albanese und Marino Zucco, Supino bereits vorfinden.

Boinet konnte bei Einspritzung von Gewebsextrakten eine grössere Toxizität derselben konstatieren, wenn den Tieren die Nebennieren entfernt waren. Er nimmt daher an, dass der Tod bei diesen Tieren durch Anhäufung von toxischen Substanzen in den Muskeln, im Blute und in den Eingeweiden erfolgt. Seltener tritt der letale Ausgang durch Rückenmarksläsionen oder Läsionen des Sympathikus ein. Ausserdem konstatiert er in einer zweiten Versuchsreihe, dass Ratten und Frösche, denen die Nebennieren entfernt wurden, durch grössere Gaben von eingespritztem Neurin mehr geschädigt werden als normale, woraus er schliesst, dass die Angaben jener Autoren zu Recht bestehen, nach welchen die Nebennieren die Aufgabe haben, das im Körper gebildete Neurin unschädlich zu machen. Abelous erschliesst die antitoxische Kraft der Nebennieren aus Versuchen, die ihm zeigen, dass Frösche ohne diese Organe gegen Atropin viel empfindlicher sind. Charrin und Langlois (24) machen Versuche in vitro und finden, dass eine Nikotinlösung durch Berührung mit Nebennierenstücken bedeutend an Giftigkeit verliert. Das Nebennierengewebe verhält sich in dieser Hinsicht wie das Lebergewebe und übertrifft die antitoxische Wirkung der Muskeln beträchtlich.

Der Annahme, dass in den Nebennieren entgiftende Organe zu suchen sind, schliessen sich noch Dubois (36) und Gourfein an. Ersterer sieht die Aufgabe der Nebennieren in der Zerstörung der im Körper kreisenden, bei der Muskelarbeit entstandenen toxischen Substanzen. Einen besonderen Stoff scheinen sie ihm nicht zu bilden, er glaubt, dass das Zellprotoplasma ein besonderes Ferment enthält, das auf manche organische Gifte einzuwirken vermag. Ausserdem enthalten die Nebennieren Toxine von sehr starker Wirkung, die sich hauptsächlich auf die Muskeln und gewisse Nervenelemente geltend macht. Nach Gourfein neutralisieren die Nebennieren eine oder mehrere im Körper gebildete Substanzen, deren Wesen bis jetzt noch unbekannt ist.

Die neueren Untersuchungen haben uns also kein neues Beweismaterial für diese Hypothese beigebracht, wenn wir von den Versuchen von Charrin und Langlois absehen. Wir finden denn auch bereits Hypothesen, die allerdings im Prinzipe der Entgiftungstheorie beipflichten, doch das Manco durch Anlehnung an andere Erklärungsversuche und Annahme anderer Faktoren zu decken suchen. So nimmt Boinet auch noch einen Einfluss der Nebennieren auf die Beschaffenheit des Blutes an, indem nach dem Ausfall der Funktion derselben Hämatoidinschollen, schwarzes Pigment im Blute zu finden wären, welche Veränderungen den Tod der Tiere herbeizuführen vermögen. Auch scheint er geneigt zu sein, diesen Organen einen Einfluss auf

das Nervensystem zuzusprechen. Wenigstens lässt er einen Teil der Tiere nach Nebennierenexstirpation an Rückenmarks- oder Sympathikus-Läsionen zu Grunde gehen. Dubois und Gourfein finden in den Nebennieren noch eine toxische Substanz, die nach ersterem auf die Muskeln und gewisse Nervenelemente einwirkt, nach letzterem insbesondere auf das centrale Nervensystem seinen Einfluss äussert. Gourfein extrahiert aus den Nebennieren eine in Alkohol lösliche Substanz, die der Hitze widersteht und bei Fröschen injiziert allgemeine Schwäche centralen Ursprungs hervorruft, während die Erregbarkeit der peripheren Nerven erhalten bleibt und das Herz wenig in Mitleidenschaft gezogen wird. Bei Säugetieren tritt Schwäche und Dyspnoë auf und der Tod erfolgt durch Lähmung des Herzens.

Prüfen wir das Beweismaterial, das bisher für die Anschauung beigebracht wurde, dass den Nebennieren eine entgiftende Funktion im Organismus zufällt, durch deren Ausschaltung das Tier einer Intoxikation erliegt, so können wir die Beweisführung als nur zum Teil gelungen ansehen. Dass den Nebennieren entgiftende Eigenschaften zukommen, können wir nach diesen Untersuchungsergebnissen als wahrscheinlich annehmen, wenn auch einzelne der angeführten Beweisgründe nicht als stichhaltig angesehen werden können. Dass Winterfrösche die Nebennierenexstirpation besser vertragen als Sommerfrösche braucht nicht bedingt zu sein durch die Anhäufung toxischer Substanzen infolge von Muskelarbeit, sondern kann in der verschiedenen Reaktion dieser Tiere während ihrer beiden Lebensphasen und ihrer veränderten vitalen Energie während derselben. Es könnte diese Thatsache für die Annahme in das Feld geführt werden, in den Nebennieren den Stoffwechsel regulierende Organe zu sehen (Lubarsch). Dass Tiere, bei welchen die Nebennieren entfernt wurden, rascher ermüden, keine so rasche Erhohlung eintritt und nach Faradisation der Muskeln rascher der Tod erfolgt, könnte die Erklärung in dem Umstande finden, dass bei diesen Tieren ein schwerer operativer Eingriff vorausgegangen ist, der ja als solcher für ihren somatischen Zustand gewiss nicht gleichgültig sein kann. Es sind das geschädigte, weniger resistente Tiere, die irgendwelchen Eingriff schlechter vertragen werden als normale, gesunde Tiere. Wie weit die vorausgegangene Schädigung von Belang ist, wird sich wohl kaum schätzen lassen, da wir zur Beurteilung dieser Veränderungen zu wenig Anhaltspunkte gewinnen können. Das Kaninchen, ein Tier mit verhältnismässig komplizierten Lebensäusserungen leidet scheinbar nach den oft kompliziertesten Operationen sehr wenig, das Tier ist munter, frisst etc. und doch wäre es ein Irrtum, dasselbe als vollwertiges Individuum anzusehen, eine gesetzte bakterielle Infektion z. B. würde uns sofort diesen Irrtum aufdecken. Solange wir also die durch den operativen Eingriff als solchen gesetzte Schädigung des Tieres nicht quantitativ schätzen können, geht es auch nicht an, aus quantitativen Differenzen in dem Effekt anderweitiger Prozeduren auf die Funktion des durch die Operation entfernten

Organes zu schliessen. Aus diesem Grunde könnten wir auch den angeführten Momenten, dass die Ermüdungserscheinungen nach Injektion eines Extraktes tetanisierter Muskeln bei entnebennierten Tieren deutlicher zu Tage treten, dass solche Tiere gegen Atropin empfindlicher sind (Abelous), die Injektion von Neurin schlechter vertragen, keine Beweiskraft zusprechen. Man könnte bei derartigen Versuchen höchstens vermuten, dass der Ausfall der Funktion des entfernten Organes vielleicht mit im Spiele ist, wenn die Differenz in dem Effekt gleicher Dosen der injizierten giftigen Substanz in grellem Missverhältnis steht zu der Differenz des wahrnehmbaren somatischen Zustandes des operierten und normalen Tieres. Doch auch das scheint keineswegs sichergestellt, wenigstens schliesst Boinet aus seinen Versuchen, dass die Entgiftung des eingespritzten Neurins nur in geringerem Grade stattfindet. Aus dem Symptomenbild eine Intoxikation ableiten zu wollen, wird niemandem beifallen, der die Schwierigkeit der Deutung der beim Tierexperiment erhaltenen Resultate würdigt, wo ein und derselbe Eingriff nicht nur bei verschiedenen Tiergattungen, sondern auch bei verschiedenen Tieren derselben Gattung oft die differentesten Erscheinungen auszulösen vermag. Ebenso wenig könnten wir den angeführten Beweisgrund: dass, wenn Nebennieren ihres nervösen Zusammenhanges beraubt und Teile derselben liegen gelassen werden, die Krankheitserscheinungen ausbleiben (Thiroloix, Gourfein), als beweisend für die Entgiftungstheorie ansehen. Wenn wir auch von den gegenteiligen Versuchsergebnissen de Domenicis, die wir als nicht einwandsfrei aufzufassen geneigt sind, absehen, so würde der angeführte Umstand ebensogut für die Annahme derjenigen verwertet werden können, die die Funktion der Nebenniere in der Sekretion einer physiologisch wirksamen und lebenswichtigen Substanz sehen. Fällt die entgiftende Funktion der Nebennieren fort, dann sollten wir erwarten, dass die nicht zerstörten Gifte sich in anderen Sekreten, z. B. im Harne, nachweisen liessen. Doch auch dies scheint weder für den Menschen noch für das Tier sichergestellt. Carbone sieht sich sogar gezwungen, auf Grund der Untersuchungen des Harnes anzunehmen, dass, da nur ein kleiner Bruchteil des injizierten Neurins im Harne ausgeschieden wird, dasselbe beim gesunden Tiere so umgebildet wird, dass es nicht schadet, während diese Umbildung beim operierten Tiere nicht stattfindet, eine Annahme, die immerhin möglich, aber vorläufig nicht bewiesen ist. Weit wichtiger erscheint uns deshalb die von Supino, Boinet und Langlois gefundene Thatsache, dass das Blut entnebennierter Tiere für andere Tiere entschieden giftig wirkt, ferner der von Abelous geführte Nachweis, dass die Injektion von Nebennierenextrakt die Toxizität des Blutes entnebennierter Tiere zu vermindern imstande ist, sowie die von Charrin und Langlois in vitro ausgeführten Untersuchungen, die zeigen, dass der Nebennierensubstanz entgiftende Eigenschaften analog der Leber zufallen. Diese Beweisgründe im Zusammenhang mit der klinischen Beobachtung der

Addisonschen Krankheit lassen es uns wahrscheinlich erscheinen, dass den Nebennieren in der That entgiftende Eigenschaften zukommen dürften. Doch über einen Wahrscheinlichkeitsschluss hinaus dürften wir vorläufig kaum gehen können. Dass diese entgiftenden Eigenschaften die lebenswichtige Funktion der Nebennieren darstellen, durch deren Fortfall der Tod des Tieres herbeigeführt wird, scheint bisher nicht bewiesen.

Weit besser fundiert und durch einwandsfreie Versuche gestützt erscheint die Auffassung, die in den Nebennieren Drüsen mit innerer Sekretion sieht, deren Sekret im Körper lebenswichtige Funktionen zu erfüllen hat. Der Weg, der hierbei eingeschlagen wurde, war der der Prüfung der Nebennierenextrakte.

Die ersten, die sich mit der Wirkung von Nebennierenextrakten beschäftigten, waren Pellacani und Foà, die nach subcutaner Injektion von Nebennierenextrakten schwere Vergiftungserscheinungen auftreten sahen, durch welche bei Kaninchen und Meerschweinchen der Tod eintrat, während Hunde am Leben blieben und schwere nervöse Störungen: Zittern, Erschrecken, Somnolenz, Paralyse, Verlust der Sensibilität, Beschleunigung und Verflachung der Respiration zeigten. Alle folgenden Untersuchungen (Guarneri u. Marino Zucco, Alezais und Arnaud, Dubois, Gourfein) beschäftigten sich nur mit der Frage, ob die Nebennieren giftige Substanzen enthalten und es erscheint durch sie auch der Nachweis erbracht, dass sich aus den Nebennieren Substanzen extrahieren lassen, die, dem Tiere einverleibt, Vergiftungserscheinungen hervorzurufen imstande sind. Über die Natur dieser Substanz herrscht keine Übereinstimmung: Marino Zucco glaubt Neurin annehmen zu können, Andere gleichzeitig organische Phosphorsäuren, Andere endlich gestehen ein, dass es eine oder mehrere vorläufig ganz unbekannte Substanzen sein mögen (Gourfein, Dubois). Auch über die beobachteten Symptome finden wir keine übereinstimmenden Angaben, ebensowenig wie vollständige Übereinstimmung darüber herrscht, ob durch diese Substanzen der Tod des Tieres herbeigeführt werden kann. Die verschiedenen Angaben erklärten Oliver und Schäfer durch den geführten Nachweis, dass die subcutane Injektion des Nebennierenextraktes je nach den verschiedenen Versuchstieren verschiedene Folgeerscheinungen setzt.

Von hervorragender Bedeutung erscheinen die folgenden Arbeiten von Oliver und Schäfer, Szymonowicz, Cybulski, Gluzinski, Velich und Biedel.

Oliver und Schäfer bringen die Ergebnisse einer Reihe von Untersuchungen, die als grundlegend angesehen werden müssen. Sie arbeiten mit verschiedenen Extrakten der Nebennieren, die sie den Tieren intravenös injizieren. Die Extrakte wirken auf Puls, Atmung und Temperatur bereits in kleinen Dosen. Tritt nach grösseren Dosen der Tod der Tiere ein, so lässt sich die Todesursache mit Sicherheit nicht konstatieren. Die ausge-

sprochenste Erscheinung, die sie konstant nachweisen konnten, ist die beträchtliche Blutdrucksteigerung, die nach der Injektion auftritt und auch einige Zeit anhält.

Diese Erscheinung tritt besonders deutlich nach beiderseitiger Vagotomie auf, oder nach Lähmung seiner Endapparate durch Atropin, und konnte auch bei Durchschneidung des verlängerten Markes und künstlicher Atmung beobachtet werden. Die Ursache dieses Druckanstieges suchen sie daher in einer direkten, nicht reflektorischen Einwirkung auf das Gefässsystem, indem der Nebennierenextrakt die Muskelfasern des Gefässsystems beeinflusst, sie zur Kontraktion bringt, wodurch das Herz zu energischer Arbeit angeregt wird. Als Beweisgründe für diese Annahme führen sie noch den Umstand an, dass bei Fröschen auch nach Zerstörung des ganzen Rückenmarkes die Blutdrucksteigerung eintritt, sowie plethysmographische Untersuchungen nach Durchschneidung des Nervenplexus. Ausserdem konstatieren sie eine Beeinflussung der herzhemmenden Centren, indem nur bei intakten Vagis oder intaktem Rückenmark nach Injektion des Extraktes eine Hemmung der Herzthätigkeit insbesondere an den Vorhöfen eintritt, während nach Zerstörung des verlängerten Markes, nach Durchtrennung der Vagi oder nach Lähmung derselben durch Atropin eine beträchtliche Beschleunigung eintritt, die die nach Vagotomie zu beobachtende wesentlich übertrifft. Während der Suprareninwirkung ist eine Reizung des Nervus depressor nicht imstande den Blutdruck herabzusetzen. Das Nebennierenextrakt wirkt auch auf das isolierte Froschherz, hat also eine direkte Herzwirkung, indem Pulsbeschleunigung auftritt, bis das Herz in Systole stehen bleibt. Ferner konstatieren sie eine Wirkung auf die Skelettmuskulatur, indem eine Verlängerung in dem zeitlichen Verlauf der Kontraktion bei sehr gesteigerter Höhe zu beobachten ist, während die Latenzdauer unverändert bleibt. Eine Wirkung auf die Atmung konnte nur in geringer Verflachung derselben, die nicht einmal konstant vorhanden war, konstatiert werden. Dagegen haben die Nebennierenextrakte keine Einwirkung auf die Drüsensekretion. In weiteren Versuchen stellen sie fest, dass die Einwirkung des Extraktes die Wirkung von Digitalis und Ergotin wesentlich übertrifft und von der Neurinwirkung vollständig different ist, indem Neurin, entgegen den Angaben von Cervell, den Blutdruck herabsetzt. Die wirksame Substanz der Nebennieren kann daher nicht wie Marino Zucco annimmt, Neurin sein. Ihren Versuchen nach ist die wirksame Substanz, die Säuren und der Pepsinverdauung gegenüber sehr resistent und nur gegen Alkali sehr empfindlich ist, nur in der Marksubstanz enthalten. Die Exstirpation der Nebennieren und die Unterbindung der Nebennierengefässe hat auf den Erfolg keinen merklichen Einfluss. Wird die Substanz mit Blut vermengt, so tritt kein Verlust der Wirksamkeit ein, woraus sie schliessen, dass die Zerstörung derselben im Körper nicht durch Oxydation im Blute erfolgen kann. Sie konstatieren ferner die für die Auffassung des Morbus

Addisoni wichtige Thatsache, dass die Extrakte von Nebennieren bei dieser Erkrankung unwirksam werden. Die Schlüsse zu denen sie gelangen, sind: die Nebennieren sind wirkliche Drüsen mit innerer Sekretion, deren Produkt im Körper die Aufgabe erfüllt, durch Reizwirkung auf die sämtlichen Muskelgewebe (insbesondere der des Herzens und der Gefässe) diese in einem für ihre physiologische Funktion nötigen Tonus zu erhalten.

Zu im allgemeinen gleichen Resultaten gelangen Szymonowicz, Szymonowicz und Cybulski, wenn auch die Deutung der Befunde eine differente ist und die Anschauungen in einzelnen Details abweichen.

Auch Szymonowicz konstatiert übereinstimmend die nach Injektion von Nebennierenextrakt auftretende Blutdrucksteigerung, deren Zunahme nach Vagusdurchschneidung und Atropingaben, aber er sieht die Ursache in einer Erregung der vasomotorischen Centren. Er stützt seine Anschauung auf die Beobachtung, dass nach vorangegangener Rückenmarksdurchschneidung der Effekt der Injektion kleiner ist und später eintritt. Die bei der Injektion auftretende Pulsverlangsamung hat ihren Grund in einer Erregung der Hemmungscentren im verlängerten Marke, da die Verlangsamung bei durchschnittenem Vagus ausbleibt. Daneben soll auch das Herzbeschleunigungscentrum, bezw. die Nervi accelerantes ergriffen werden, nur macht sich meist das Übergewicht der Vagi im Effekt geltend. Ausserdem findet er stets eine Beeinflussung der Atmung, indem die Atembewegungen abnehmen und schwächer werden. Von Interesse erscheint ferner der geführte Nachweis, dass auch das aus der Nebennierenvene ausströmende Blut dieselben blutdrucksteigernden Eigenschaften besitzt wie die Nebennierenextrakte. Ausserdem weicht er insoferne von Oliver und Schäfer ab, als nach ihm die Nebennierenextrakte keine giftige Wirkung entfalten und dass nicht allein die Marksubstanz wirksam ist, sondern möglicherweise die Rindensubstanz die Wirkung der Marksubstanz fördert. Die Schlüsse, zu welchen Szymonowicz gelangt, sind: die Nebennieren sind für das Leben unumgänglich notwendige Organe, Drüsen mit innerer Sekretion. Es ist ihre Aufgabe (speziell die der Marksubstanz) einen Stoff zu produzieren und in das Blut einzuführen, der die Thätigkeit der vasomotorischen Centren der Nervi vagi und der accelerantes cordis, sowie das Atmungscentrum und wahrscheinlich der den Muskeltonus beherrschenden Centren stetig unterhält und dieselben gleichsam im Zustande tonischer Spannung erhält.

Cybulski befindet sich in völliger Übereinstimmung mit Szymonowicz, er bestätigt und ergänzt nur zum Teile die Befunde des letzteren. Auch nach ihm enthält die Nebenniere keine toxischen Substanzen und der Tod der Tiere erfolgt infolge der erregenden Wirkung auf das vasomotorische Centrum und der dadurch hervorgerufenen Blutdrucksteigerung. Er konnte bei solchen Tieren Extravasate in den Lungen, Herz, Gehirn und Medulla oblongata,

ausserdem Infarkte und Ödem der Lungen nachweisen. Von Interesse erscheint ferner der Nachweis, dass die wirksame Substanz der Nebennieren in den Harn überzugehen vermag, indem der Harn der Tiere, denen Suprarenin injiziert wurde, die gleichen Eigenschaften — wenn auch in schwächerem Grade — wie die Nebennierenextrakte zeigte. In Übereinstimmung mit Oliver und Schäfer nimmt er an, dass die wirksame Substanz, die, wie er nachweist, sehr leicht oxydabel ist, in den Geweben oxydiert werden muss, da nur ein kleiner Teil in den Harn übergeht und das Blut als solches die Substanz nicht zu zerstören imstande ist. Die Ähnlichkeit in dem Bilde bei dem Ersticken und dem der Suprareninwirkung (Blutdrucksteigerung, Pulsverlangsamung etc.) legt ihm den Gedanken nahe in dem Erstickungsblute eine Anhäufung von Suprarenin zu suchen. Er sieht seine Vermutung bestätigt, indem ihm seine Versuche zeigen, dass bei entnebennierten Tieren die Erscheinungen der Erstickung ausbleiben und durch Injektion von Suprarenin wieder hervorgerufen werden können, und dass Blut von erstickten Tieren anderen Tieren injiziert, ähnliche Erscheinungen hervorruft wie Nebennierenextrakt. Er sieht auf Grund dieser Befunde in dem Sekrete der Nebennieren ein Agens für das Atmungscentrum, welches die Aufgabe hat dieses Centrum unabhängig von chemischen oder nervösen Reizen in seiner rhythmischen Thätigkeit zu erhalten. „Der Organismus der mehr oder weniger zufällige Impulse erhält, welche eine Quelle verschiedener Reize für das Nervensystem werden, besitzt dabei eine eigene Drüse, welche unaufhörlich eine Substanz bildet, welche die Thätigkeit der drei Centren des verlängerten Markes und wahrscheinlich auch der Centren für den Muskeltonus zu erhalten imstande ist. Ohne diese Drüse wird die Existenz des Organismus unmöglich, weil jene zufälligen Reize nicht imstande sind in gleicher, unveränderter Weise das Atmungs- und Vagus-Centrum zu erhalten."

Von den Schlusssätzen, die Szymonowicz und Cybulski gemeinsam aufstellen, sei der letzte noch angeführt: die von vielen Autoren ausgesprochene Hypothese von der entgiftenden Thätigkeit der Nebennieren erscheint entbehrlich, da der Ausfall der tonisierenden Einwirkung auf die erwähnten lebenswichtigen Centren allein vollkommen ausreicht, um die nach der Exstirpation der Nebennieren auftretenden Erscheinungen zu erklären.

Auch Gluzinski (42) konstatiert die blutdrucksteigernde Wirkung der Nebennierenextrakte und bezieht sie auf Erregung der vasomotorischen Centren. Seine Angaben, dass die aus den Nebennieren extrahierte Substanz toxische Wirkungen habe, kann als nicht erwiesen angesehen werden, da er mit Glycerinextrakten arbeitete und die von ihm beobachteten Intoxikationserscheinungen durch Injektion von Glycerinlösungen allein hervorgerufen werden können.

Gegen Cybulski wenden sich Oliver und Schäfer, indem sie den Nachweis führen, dass nach Durchtrennung des Markes ausnahmslos

eine beträchtliche Steigerung des Blutdruckes eintritt. Seine Versuche über die Dispnoë bei Tieren ohne Nebennieren konnten sie nicht bestätigen und erklärten das Ausbleiben der asphyktischen Symptome infolge des Shocks, der durch die Operation gesetzt wird.

Um die Differenzen in den Anschauungen von Oliver und Schäfer einerseits, Szymonowicz und Cybulski andererseits nachzuprüfen und einige Mängel in den Versuchen der erst erwähnten Autoren auszuschalten, unternimmt Velich (98) eine Reihe von Versuchen. Gleichzeitig und unabhängig von ihm beschäftigt sich auch Biedel (9) mit diesen Fragen. Durch eine Reihe exakter Untersuchungen erbringen sie den strikten Nachweis, dass die nach Nebennierenextrakt auftretende Blutsteigerung nicht durch Reizung der vasomotorischen Centren, sondern durch tonisierenden Einfluss auf die Muskeln der Gefässe und des Herzens zustande kommt. Es treten die Erscheinungen auch nach vollständiger Ausbohrung des ganzen Rückenmarkes auf. Auch Gottlieb (46) kann nach vollständiger Lähmung der vasomotorischen Centren durch Chloralhydrat nach Injektion von Nebennierenextrakt die Blutsteigerung auftreten sehen, deren Ursache demnach in der Peripherie gelegen sein muss. Er sucht jedoch in einer Erregung der interkardialen Ganglien und jener peripheren Ganglien, welche die Gefässweite beherrschen, das ursächliche Moment. Endlich erscheint durch die Untersuchungen von Biedel und von Darier (30) wohl endgültig der Beweis für die periphere Wirkung erbracht. Ersterer konnte an ausgeschnittenen überlebenden Organen (Niere, Extremität) bei Durchströmung derselben mit Blut, dem Nebennierenextrakt beigesetzt war, eine Kontraktion der Gefässe beobachten und zwar in einem solchem Grade, dass der Ausfluss aus der Vene, selbst bei Steigerung des Zuflussdruckes auf das Dreifache, sistiert. Darier macht der ophthalmologischen Gesellschaft in Heidelberg die Mitteilung, dass es gelinge, den gefässverengernden Einfluss des Nebennierenextraktes an den Gefässen der Conjunctiva direkt nachzuweisen. Wenn das Kokain die Bindehaut wegen starker Hyperämie nicht anästhesiert, so gelingt bei gleichzeitiger Anwendung eines Tropfen des Extraktes die Anästhesie unter gleichzeitigem Eintritt einer auffallenden Blässe der Conjunctiva.

Durch alle diese experimentellen Untersuchungen erscheint der Nachweis geliefert, das die Nebennieren lebenswichtige Organe sind, Drüsen mit innerer Sekretion, die einen Stoff produzieren und dem Blute zuführen, der einen tonisierenden Einfluss auf das Gefässsystem und das Herz selbst ausübt. Auch kann als entschieden angesehen werden, dass die Einwirkung dieser Substanz in der Peripherie statt hat und nicht die vasomotorischen Centren beeinflusst. Als zum mindesten höchst wahrscheinlich kann gelten, dass die Substanz direkt auf die Muskeln der Gefässe und des Herzens und auf die Skelett-

muskulatur einwirkt und nicht, wie Gottlieb annimmt, auf die periphersten nervösen Elemente. Ausserdem erscheint für die Nebennieren vorläufig nur der Wahrscheinlichkeitsbeweis erbracht, dass ihnen auch die Aufgabe zufällt, im Körper kreisende toxische Stoffwechselprodukte zu entgiften. Als nicht entschieden erscheint die Frage, ob der Tod der Tiere nach Nebennierenexstirpation durch Wegfall des für die physiologische Funktion nötigen Tonus des Muskelgewebes allein, durch das Fortfallen der Entgiftung des Organismus, oder durch beide zusammen erfolgt. Wahrscheinlich ist letztere Annahme. Keine weitere Bestätigung hat bisher die Auffassung von de Domenicis gefunden, dass die Tiere bei Exstirpation der Nebennieren an nervösem Shock zu Grunde gehen. Möglicherweise, und es ist sogar wahrscheinlich, könnten spätere Untersuchungen zeigen, dass den Nebennieren noch ganz andere Funktionen zufallen. Es liegen allerdings jetzt schon derartige Annahmen vor, doch dürfte denselben vorläufig nur Wert von Hypothesen zugesprochen werden können.

Boinet findet nach Exstirpation der Nebennieren Veränderungen des Blutes (Hämatoidin, Pigment, braune Körnchen etc.) und glaubt, dass durch Unterdrückung der entgiftenden Funktion dieser Organe sich giftige Produkte anhäufen, welche eine gewisse Rolle bei der Pigmentbildung spielen. Pilliet (74) fasst die Nebennieren als Ausführungswege für die roten Blutkörperchen auf, aus welchem sie ihr Pigment bilden, und zwar nimmt er an, dass die Markzellen diese Umwandlung vornehmen. Die Drüse wird mit zum Teil bekannten zum Teil unbekannten Stoffen auf Kosten des Blutes angefüllt. Ist sie überladen (wie bei experimenteller Zerstörung des Blutes), so treten andere Elemente der Mesoderms, vor allem die Leukocyten und die Bindegewebszellen der Haut für sie ein, ebenso nach ihrer Zerstörung. Es besteht eine Analogie mit der Galle bildenden Funktion der Leber.

Von grossem Interesse erscheint noch eine Untersuchungsreihe von Biedel, der den strikten Nachweis führt, dass die Vasodilatatoren der Nebennieren im Splanchnicus verlaufen. Reizung des Splanchnicus erzeugte, auch wenn seine Wirkung auf den Blutdruck durch verschiedene Mittel verhindert wurde, vermehrten Ausfluss des venösen Blutes bei gleichzeitigem Sinken des arteriellen Blutdruckes. Er konnte nachweisen, dass dieselben durch den Suprarenalast der Nebenniere zukommen. Minder glücklich war Biedel bei der Suche nach Vasokonstriktoren und spezifischer Sekretionsnerven. Doch ist ihr Vorhandensein immerhin zu vermuten. Interessant ist das Verhalten der Nebennierengefässe bei der Erstickung und nach Nebennierenextraktinjektionen. Sie sind im Gegensatz zu den übrigen Eingeweidegefässen bei der Erstickung erweitert, auf Nebennierenextrakt verengern sie sich, so wie alle übrigen Gefässe.

Auch durch die vorliegenden chemischen Untersuchungen erscheint die Erkenntnis von der Funktion der Nebennieren gefördert. Sie unterscheiden sich von den zahlreichen vorhergegangenen Untersuchungen durch das Bestreben das wirksame Prinzip zu isolieren.

Die Nebennieren wurden wiederholt chemisch untersucht und in denselben eine Reihe der verschiedensten Substanzen nachgewiesen, ohne dass entschieden wäre, dass alle konstante Befunde repräsentieren und nicht zufälligen Momenten ihren Nachweis verdanken. Zuerst wurden in der Marksubstanz neben Eiweisskörpern verschiedene Chromogene nachgewiesen (Vulpian, Virchow, Seligsohn, Holm, Mac Munn, Kruckenberg). Ferner wurden nachgewiesen verschiedene Salze (besonders Chlorkalium, Chlornatrium, Phosphate), Fett in grosser Menge, Lecithin (Alexander), Neurin und Glycerinphosphorsäure (Marino Zucco und Dutto), Leucin, Globulin und kleine Mengen von Albumin (Nabarro), Inosit (Külz), Taurocholsäure, Taurin und Hippursäure (Cloëz und Vulpian), Gallensäuren (Virchow), Benzoesäure.

Stadelmann (95) zeigt durch seine Untersuchungen, dass die Nebennieren weder Gallensäure noch Hippursäure noch Benzoesäure ausscheiden, so dass die Annahme von Hoppe-Seyler zu Recht bestehen dürfte, dass Befunde dieser Substanzen in den Nebennieren auf kadaveröse Imbibition von der Leber, Gallenblasen und den Nieren zurückzuführen sind. Manasse fand einen dem Jecorin ähnlichen und nahestehenden, Phosphor und Schwefel enthaltenden Körper, der bei Säurebehandlung Zucker und einen lecithinhaltigen Stoff lieferte. Er betont, dass die Nebennieren das erste Organ sind, das nicht Jecorin selbst, dafür einen ihm sehr nahestehenden Stoff enthält. Ferner fand er im frischen Nebennierenblute des Hundes kleine hyaline, glänzende farblose Kugeln, vermutlich identisch mit dem von Gottschau und Pfaundler gefundenen, die er in Übereinstimmung mit beiden letztgenannten Autoren als Sekret der Drüse auffasst.

Von grösserem Interesse erscheinen die Untersuchungen von Moore, Cybulski, S. Fraenkel, Mühlmann, Velich.

Moore (63) und Nabarro (67) die Mitarbeiter von Oliver und Schäfer finden, dass das wirksame Prinzip im Wasser, Glycerin und verdünntem Alkohol löslich ist, dagegen unlöslich in absolutem Alkohol, Äther, Chloroform, Amylalkohol, Schwefelkohlenstoff, Benzol, Ligroin. Es wird weder durch Säuren noch durch kurzes Erhitzen zerstört, dagegen machen es Alkalien, oxydierende Substanzen und langes Kochen unwirksam. Es dialysiert leicht und das wirksame Dialysat ist frei von Eiweissstoffen. Die wirksame Substanz ist sicher kein Proteïd. Die in den Nebennieren vorkommenden Eiweisskörper sind Globuline bezw. Nukleoalbuminate; Pepsin und Pepton fehlt in den Drüsen (Nabarro). Zu identischen Resultaten gelangt Cybulski, nur findet er, dass der wässerige Extrakt getrockneter Drüsen wirkungslos ist und dass die Magensaftverdauung

wässeriger Extrakte die Wirkung schwächt. Auch glaubt er, dass die Substanz durch Kochen die Fähigkeit verliert, sich in Wasser zu lösen. Velich, der die Befunde von Moore bestätigt, weist gegenüber Cybulski nach, dass auch das Dekokt frischer Drüsen wirksam ist. Die gekochte Substanz ist unwirksam, da die wirksame Substanz übergeht, aber nicht, wie Cybulski glaubt, dass die Substanz durch Kochen die Fähigkeit verliert sich in Wasser zu lösen. Gegenüber Oliver und Schäfer, die fanden, dass die Rindensubstanz unwirksam ist, betont er, dass diese Autoren mit gefrorener Rindensubstanz arbeiteten und er zeigen kann, dass die wirksame Substanz durch Gefrierenlassen unwirksam wird.

S. Fraenkel (39) gelang es, aus den Nebennieren eine wirksame Substanz, die er Sphygmogenin nennt, zu isolieren, die eine ausgesprochen blutdrucksteigernde Wirkung hat. Sie repräsentiert sich als eine syrupöse, nicht krystallisierbare, in Wasser und Alkohol leicht, in Aceton schwer lösliche Substanz, die ungemein leicht oxydierbar und gegen die Einwirkung von Licht, Luft und längeres Kochen sehr empfindlich ist. Sie wird durch Blut nicht verändert, wohl aber scheinen die Gewebe destruierend auf sie einzuwirken. Seinen Reaktionen nach gehört das Sphygmogenin in die Reihe der Orthodihydroxylbenzolderivate und unterscheidet sich durch einzelne Reaktionen von Brenzkatechin (reichlicher Stickstoffgehalt, schwere Löslichkeit in Äther, Rosafärbung mit Kalkwasser). Möglicherweise handelt es sich um ein stickstoffhaltiges Derivat derselben. Reines Brenzkatechin steigert, wie Fraenkel nachweist, ebenfalls den Blutdruck. Mühlmann (64) bestreitet, dass das Sphygmogenin eine einfache Substanz darstellt, die mit einem eigenen Namen belegt werden kann. Er isoliert die Substanz nach einer eigenen Methode und kann dann durch Behandlung derselben mit Salzsäure Brenzkatechin neben einer anderen Substanz nachweisen, die in der Nebenniere wahrscheinlich an Brenzkatechin gebunden ist. Das gefundene Brenzkatechin erklärt die giftige Wirkung der Nebennierenextrakte, steigert auch den Blutdruck. Es wird seinen Befunden nach (Grünfärbung der Marksubstanz nach Behandlung mit Eisenchlorid und Natriumbikarbonat) in der Marksubstanz gebildet.

Alle diese chemischen Untersuchungsergebnisse würden mit der durch die übrigen Untersuchungen festgestellten Thatsache übereinstimmen, dass die Nebenniere eine Drüse mit innerer Sekretion ist, deren Sekret tonisierend auf die Kreislaufsorgane einwirkt. Ob diese Substanz nun, wie Mühlmann anzunehmen geneigt ist, Brenzkatechin ist, werden weitere Untersuchungen zu zeigen haben. Ebenso bedarf die auf Grund seiner Befunde von Mühlmann aufgestellte Hypothese über die Funktion der Nebennieren einer eingehenderen Fundierung. Nach dieser Hypothese wird das Brenzkatechin in der Marksubstanz gebildet und die Rindensubstanz hat die Aufgabe die aus der Pflanzennahrung stammende Protokatechusäure, das Bildungsmaterial für das Brenzkatechin, zuzuführen. Ausserdem hätten die Ganglienzellen, speziell

das Ganglion coeliacum, die Aufgabe das Brenzkatechin in eine unschädliche Verbindung umzuwandeln.

Soweit die Ergebnisse der histologisch-anatomischen, experimentellen und chemischen Untersuchungen, die sich mit der Frage nach der Natur der Nebennieren und deren Funktion beschäftigten.

Von mehr allgemeinem Interesse erscheint noch der geführte Nachweis, dass versprengte Nebennierenkeime ebenso wie beim Tiere auch beim Menschen ein verhältnismässig häufiger Befund sind, wie die Untersuchungen von Ricker (77) und Ulrich (97) neuerdings zeigen. Ebenso die kasuistischen Mitteilungen von Weinberg (99) und Friedland (40), von welchen ersterer die Nebennierenkeime in den Nieren, letzterer in einem Falle an beiden Samensträngen, und in einem zweiten Falle ein Stückchen Nebenniere zwischen Hoden und Nebenhoden nachweisen konnte.

Einen Beitrag zur Lehre von den Geschwülsten der Nebenniere liefert Letulle (56) durch seine Untersuchungen über Adenome dieser Organe. Auf die pathologisch anatomischen Details soll hier nicht eingegangen werden, herausgehoben soll nur werden, dass nach seiner Anschauung besondere Beziehungen dieser Geschwulstform zur Hautpigmentierung nicht bestehen, und dass sich bei Tuberkulösen häufig eine fast geschwulstartige Verbreiterung der pigmentierten Zona reticularis findet Von Interesse erscheint ferner eine Beobachtung von Schmorl und Kockel (88), die eine totale Verkäsung beider Nebennieren bei einem 12 Tage alten Kinde einer tuberkulösen Mutter fanden. Sie ziehen daraus den berechtigten Schluss, dass dieser Fall es wahrscheinlich macht, dass die in späterem Lebensalter auftretenden isolierten Nebennierentuberkulosen intrauterin erworben sind.

Was nun die Frage nach dem Wesen des Morbus Addisoni und seinen Beziehungen zu Erkrankungen der Nebennieren betrifft, so hat uns auch hier die Klinik und die pathologische Anatomie eine Reihe von Beiträgen geliefert, die nicht nur das bereits Bekannte zu festigen geeignet sind und durch einzelne neue Details zu erweitern vermochten, sondern auch die zum Teil ganz neuen Anschauungen über die Pathogenese dieser Erkrankung mitbegründen halfen.

Durch eine Reihe kasuistischer Mitteilungen erscheint der kausale Zusammenhang von Erkrankungen der Nebennieren mit Morbus Addisoni weiter dargethan. So fanden Letulle (57), Binaud (22), Gioffredi und Zinno (41), Colemann (26), Star (91), Aitken (3), Donkin (34), Mlodzejewski (62), Schilling (89), Drozda (35) in ihren beobachteten Fällen (je ein Fall) beiderseitige Tuberkulose der Nebennieren, Oestreich (69) konnte in seinem Falle eine tuberkulöse Nebenniere operativ entfernen. Der tuberkulösen Entartung zuzurechnen sind wahrscheinlich auch jene Fälle, bei welchen nur von Verkäsung gesprochen wird. So fanden beiderseitige Verkäsung Lauthlin (54), Bramwell (16), Parkinson (73), in einem zweiten Falle fand

Lauthlin Atrophie beider Nebennieren mit käsigen Knoten. Bramwell sah in einem Falle cirrhöse Atrophie und in einem zweiten Fall Atrophie und Verfettung beider Organe, Ringer (79) Schrumpfung und Zerstörung der normalen Struktur beider Nebennieren, Sibley (90) fibröse Degeneration ohne Differenzierung von Rinde oder Mark mit gelblichen Flecken und Hansemann (47) entzündliche Atrophie beider Nebennieren. Winslow (100) konnte in seinem Falle die rechte Nebenniere nicht nachweisen, während die linke kleiner als normal war. Ein besonderes kasuistisches Interesse hat die Beobachtung von Riehl (78), der in seinem Falle Knoten von Mycosis fungoides in beiden Nebennieren fand. Eine einseitige Veränderung fand sich in dem Falle von Renner (76), in dem die linke Nebenniere cystisch entartet und von käsigen Massen durchsetzt vorgefunden wurde.

Veränderungen der Nebennieren ohne Pigmentierung fanden sich in den Beobachtungen von Colemann, Lauthlin, in welchen Fällen Tuberkulose beider Nebennieren vorlag. In dem Falle von Star war bei tuberkulöser Degenerationen beider Organe und Kompressionen des Ganglion semilunaris und des Plex. solaris nur schwache Pigmentation vorhanden. In der Beobachtung von Burkard (18) fand sich bei einer Frau, die unter den Erscheinungen eines Diabetes zu Grunde gegangen war und keine Pigmentierung gezeigt hatte, ein grosses Nebennierensarkom mit cystischer Degeneration und normales Pankreas.

Bemerkenswert erscheint die Beobachtung von Hansemann, da sie geeignet erscheint einiges Licht auf die bei Morbus Addisoni beobachteten Fälle von Atrophie der Nebennieren zu werfen, bei welchen möglicherweise ähnliche Zustände wie in dem von Hansemann untersuchten Falle vorgelegen haben. Er fand sich ein leicht entzündlicher Prozess in den Nebennieren mit völliger Aplasie der Rindensubstanz. Die Nebennieren waren mit der Umgebung verwachsen, der Fläche nach normal gross, der Dickendurchmesser geringer. Die Rindensubstanz fehlt vollkommen, die Organe bestehen nur aus einer braunen Substanz, die aus retikulärem Gewebe mit pigmentierten Zellen besteht und an einzelnen Stellen kleinzellige Infiltration aufweist. Diese beobachtete Veränderung musste als Ursache des vorhandenen Morbus Addisoni angesehen werden, da sich sonst keine Veränderungen nachweisen liessen und namentlich die nervösen Apparate intakt erwiesen.

Einen Fall von Persistenz der Thymus bei Morbus Addisoni teilt Star mit.

Angaben über Veränderungen des Nervensystems und normalem Befunde der nervösen Organe liegen von Gioffredi ed Zinno, Aitken, Sibley, Hansemann vor, wenn sich auch diese Unsersuchungen meist nur auf die sympathischen Ganglien erstreckten. Eine eingehende Untersuchung mit negativem Resultate verdanken wir Brauer (17). Star fand das Ganglion semilunare und den Plex. solaris von Bindegewebsmassen umgeben und komprimiert, Mlodzejewski (62) fand schwere Veränderungen der Sympathikus-

ganglien und bei Drozda (35), dessen Angaben etwas ungenau sind, waren die Ganglien der Nebennieren nicht mehr erkennbar.

Nach alledem müssen wir den Ausführungen v. Kahldens (48) zustimmen, der die Resultate der bisherigen Untersuchungen des Nervensystems dahin zusammenfasst: „es giebt Fälle von Morbus Addisoni, in welchen die Semilunarganglien, der Sympathikus, Splanchnikus und die höher gelegenen sympathischen Ganglien unverändert sind, und andererseits Fälle von Nebennierenerkrankungen, in welchen die genannten nervösen Apparate erkrankt sind und doch keine Broncekrankheit besteht. Man ist nicht berechtigt, die wesentliche Ursache der Addisonschen Krankheit in Veränderungen des Ganglion semilunare und anderer höher gelegener Teile des Sympathikus zu suchen, die pathologische Erfahrung weist uns vielmehr auf die Veränderungen der Nebennieren als das wesentliche hin. Ob bei dem Zustandekommen des Symptomenbildes dem Sympathikus gar keine Rolle zukommt, mag dahin gestellt bleiben. Sicher scheint aber zu sein, dass gerade die Gastro-Intestinalsymptome sich auch an reine, durch keine Veränderungen des Sympathikus komplizierte Nebennierenläsionen anschliessen können".

Die sich vorfindlichen Veränderungen an den Ganglien, auf die früher oft ein eventuell vorhandener Morbus Addisoni bezogen wurde, wie Pigmentierungen etc., haben ihre Bedeutung für die Ätiologie vollständig verloren und in allen neueren Untersuchungen wird dieses betont. So fand neuerdings Brauer bei seinen Untersuchungen an manchen Stellen, namentlich des abdominellen Sympathikus, Bindegewebsverdickungen, cirkumskripte Kernhäufungen, Ganglienpigmentierungen etc., doch nur so wie bei Kontrollpersonen und wie sie bei alten und kachektischen Individuen gefunden werden. Denselben Umstand betont Hansemann, wie vorher schon Lubarsch. Brauer hält es für möglich, dass infolge unbekannter Krankheitsursachen oder Kachexie sekundäre Veränderungen des Sympathicus entstehen, die vielleicht einzelne Krankheitssymptome beeinflussen. Mit dieser Auffassung eventuell vorhandene Veränderungen am Sympathikus als sekundär entstanden anzusprechen, stimmen die Versuchsergebnisse von Boinet, der bei 24 Ratten nach Ablösung der Nebennieren bei der histologischen Untersuchung des Bauchsympathikus und Plexus solaris nur achtmal Integrität der untersuchten Teile nachweisen konnte.

Hinsichtlich der Ätiologie erscheint zunächst ein Fall, den Samter (82) mitteilt von Interesse, da er gleichzeitig vom Standpunkte der Unfallsversicherung aus Beachtung verdient. Bei einer Frau, die eine Quetschung der rechten Seite erlitt, trat nach dem Trauma eine bewegliche Niere auf und daneben bildet sich typischer Morbus Addisoni aus. Tod nach ca. zwei Jahren. Die Autopsie ergiebt eine rechtsseitige Wanderniere, die rechte Nebenniere an gewöhnlicher Stelle, mässig strumös vergrössert. Das Gutachten der Ärzte über diesen Fall ging dahin, dass das Trauma wohl als Ursache der Wanderniere

angesehen werden könne, dass jedoch der Morbus Addisoni, der den Tod der Frau herbeigeführt hat, nicht dem Unfall zur Last gelegt werden kann. Mit Recht wendet sich Schmey (86, 87), gestützt auf das statistische Material von Lewin, gegen eine derartige Auffassung, indem das Trauma als ätiologisches Moment in 3,5 % nachgewiesen ist. Es kann daher die Annahme, dass auch in diesem Falle das Trauma mit dem vorhandenen Morbus Addisoni in Verbindung gebracht werden kann, nicht von der Hand gewiesen werden. Schmey betont ganz richtig, dass, selbst wenn eine Tuberkulose der Nebennieren sich gefunden hätte, das Trauma als disponierendes Moment für die Tuberkulisation dieser Organe hätte ausgesprochen werden können. Schreck als ätiologisches Moment wird von Savino Berardi angeführt. Lues scheint in dem Falle von Schiperowitsch (85) als ätiologisches Moment für den Morbus Addisoni vorhanden gewesen zu sein. Ebenso dürfte dem ganzen Krankheitsbilde (Vergrösserung der Leber etc.), dem Effekt der Therapie nach in der von Cervelini (23) mitgeteilten Beobachtung eher Lues als Tuberkulose, die angenommen wird, vorgelegen haben. Ebenso vermutet Sabino Berardi (8) in einem seiner mitgeteilten Fälle Lues. In Bramwells erster Beobachtung traten die Erscheinungen des Morbus Addisoni, der in drei Monaten zum Tode führte, im Anschlusse an Influenza (?) auf, doch fanden sich bei der Autopsie beide Nebennieren vergrössert und in käsig-fibröse Massen verwandelt.

Ein besonders rascher Verlauf der Erkrankung erscheint in den Fällen von Mlodzejewski, Drozda (drei Wochen nach Einsetzung der Erscheinungen Exitus, allerdings Miliartuberkulose), Star (dreimonatliche Dauer, Tod plötzlich nach einem Trauma) und Donkin (plötzlicher Beginn, und fünfwöchentliche Dauer) hervorgehoben. Über Besserung der Erscheinungen ohne Organtherapie, wobei allerdings nicht zu ersehen ist, ob blos zufällige Remissionen vorgelegen haben, berichten Savino Berardi (in dem einen Falle wird als Ursache Tuberkulose, in dem zweiten Lues als wahrscheinlich angenommen), Mlodzejewski (zweite Beobachtung). Heilung wurde beobachtet von Schiperowitsch (vor 20 Jahren Lues — Jodkalitherapie), Cervelini (operative Entfernung des vergrösserten Testikels, Jodkali — Abnahme der Leberschwellung, Verschwindung der Pigmentierung, Heilung) und Östreich (operative Entfernung einer tuberkulösen Nebenniere). Zur Erklärung des scheinbar paradoxen Heilresultates in dem Falle Östereich — Entfernung eines Organes, dessen Ausfall ja die Erscheinungen des Morbus Addisoni setzen soll — müssen wir auf eine Annahme rekurrieren, die Neusser für jene Fälle von Morbus Addisoni heranzieht, bei welchen nur eine einseitige Veränderung der Nebennieren nachgewiesen werden konnte. „Bei einseitigen Erkrankungen der Nebennieren muss man an eine Unterdrückung der Funktion der anderen Nebenniere denken und zwar wieder durch Vermittelung der supponierten, trophischen und sekretorischen Sympathikusfasern, sei es, dass diese Beeinflussung in den Bauchganglien des Sympathikus, sei es, dass sie

in den Centren des Splanchnikus im Rückenmark übertragen wurde, welche letztere durch Kollateralen auch mit denen der anderen Seite in Zusammenhang stehen. Es könnte sich dabei um ähnliche Verhältnisse handeln, wie sie im Gebiete der Nierensekretion vorkommen, indem bei plötzlicher Unterbrechung der Sekretion der einen Niere reflektorisch auch ein Stillstand der Funktion in der gesunden, unbehinderten Niere stattfindet; oder aber um einen Vorgang, wie ihn Charcot im Gefolge von chronischem Gelenkrheumatismus heranzieht und als Torpeur des Cellules motrices erklärt." Wir könnten uns danach vorstellen, dass durch Wegfall des Reizes, der durch die krankhaften Veränderungen der einen Nebenniere gesetzt wurde, die unterdrückte Funktion der zweiten gesunden Nebenniere in dem Falle Östreich wieder zur Geltung gelangte.

Auf die Schwierigkeit der Prognose und das oft plötzliche Eintreten des Todes bei Morbus Addisoni macht Letulle an der Hand seines Falles aufmerksam und citiert eine analoge Beobachtung von Binaud, wo bei der Operation einer Analfistel plötzlich der Tod unter den Erscheinungen von Hypothermie auftrat und die Autopsie Nebennierentuberkulose ergab. Auch in dem Falle von Schilling (89) trat plötzlich unter den Erscheinungen einer akuten Intoxikation der Tod ein und dürfte kaum die bei dem Patienten gefundene Pneumonie als Ursachen des plötzlichen Todes angesehen werden können.

Von Symptomen werden die bereits wiederholt beobachteten Erscheinungen von seiten des Cirkulationssystems wie Herzschwäche und kleiner Puls von Bramwell, Schilling, Palpitationen von Sibley angeführt. Hypothermie beobachten Binaud, Letulle, Sibley, wenn es auch als sehr fraglich erscheinen muss, ob die beobachteten subnormalen Temperaturen gerade in diesen Fällen direkt auf die Erkrankung der Nebenniere bezogen werden dürfen. Ein bisher nicht beobachtetes Symptom teilt Renner mit, der in seinem Falle Hautjucken und zahlreiche Hautverdickungen nachweisen konnte. Über Ausfall der Haare und unstillbares Erbrechen berichtet Sibley.

Die bisher bei Morbus Addisoni vorliegenden Angaben über die Blutbeschaffenheit bei dieser Erkrankung haben, wie ja vorauszusetzen war, keine übereinstimmenden Resultate ergeben. Es stehen normalen Blutfunden (Nothnagel], Kolisch, Pichler u. a.), und Blutbefunden mit erhöhter Zahl an Formelementen und Hämoglobin solche mit Verminderung der Elemente und Abnahme des Blutfarbstoffes entgegen. Auch die Frage der Zugehörigkeit der Anämie zum Krankheitsbilde des Morbus Addisoni erscheint nicht gelöst. Genauere Angaben über Blutbefunde liegen in letzter Zeit von F. H. Müller (65), Savino Berardi, Neusser (68) vor. Müller fand bei der Untersuchung des Blutes eines Kranken mit Morbus Addisoni seine als neuen Formbestandteil des Blutes beschriebenen Elemente, die er auch dann im

Blute Gesunder nachweisen konnte. Savino Berardi fand bei einem Mädchen, das ausserdem noch an Hysterie litt, 3615320 rote Blutkörperchen bei einem Hämoglobingehalt von 45 % und das Verhältnis der roten Blutkörperchen zu den weissen = 230:1; nach 6 Monaten erhielt er bei derselben Kranken 4400000 rote Blutkörperchen, 95 % Hämoglobin und das Verhältnis 293:1. In einem zweiten Falle 2100000 rote Blutkörperchen mit 50 % Hämoglobin, nach 8 Tagen 2800000 rote Blutkörperchen mit 67 % Hämoglobin, und nach 20 Tagen 3500000 rote Blutkörperchen mit 72 % Hämoglobin.

Neusser giebt ausführliche Blutbefunde von zwei Kranken und legt namentlich eine detaillierte Untersuchung der weissen Blutzellen und deren Verhältniszahlen zueinander vor. In dem einen Falle fand er neben normalem tinktoriellen Verhalten der roten Blutkörperchen eine wesentliche Vermehrung der mononuklearen weissen Elemente, besonders der Lymphocyten (mononukleare grosse Formen 8 %, Lymphocyten 36,6 %). In einem zweiten Falle fand sich die Zahl der roten und weissen Blutkörperchen normal (4425000 resp. 6950) der Hämoglobingehalt herabgesetzt (65 %). Hier wurde das Überwiegen der Lymphocyten (22,7 %) vermisst. Nach einem vierwöchentlichen Kurgebrauche Besserung des Blutbefundes (4550000 rote Blutkörperchen, 5600 weisse Blutkörperchen, Hämoglobin 80 %), dabei aber Lymphocyten 29,86 % der weissen Blutzellen. Alle diese Blutbefunde bestätigen die Anschauung von Nothnagel, dass eine ausgesprochene Anämie nicht zum Bilde des Morbus Addisoni gehört, dass vielmehr die von einzelnen Autoren erhobenen Befunde, die von der Norm abweichen, weniger durch den Morbus Addisoni als solchen bedingt sind, sondern von den Komplikationen (Tuberkulose, Carcinom) oder von einzelnen Symptomen (Anorexie, Diarrhoe) abhängen. Ausserdem werden sie von der Art der Regenerationsvorgänge abhängen müssen. Für eine gewisse Abhängigkeit des Blutbefundes von der Nebenniere selbst könnte nur ein Befund von Stokton (92) sprechen, der allerdings vorläufig, so lange seine Bestätigung aussteht, nur mit grösster Reserve verwertet werden könnte. Dieser Autor fand nach Verfütterung von frischer Nebenniere neben Zurückgehen der übrigen Symptome auch eine Besserung des Blutbefundes von 1800000 roten Blutkörperchen auf 4000000 roten Blutkörperchen.

In Bezug auf die bei Morbus Addisoni zu beobachtende Pigmentierung macht sich eine erfreuliche Klärung der Anschauung geltend. Ohne der Bedeutung dieses Symptomes für die Diagnose der Erkrankung des Morbus Addisoni nahe zu treten, macht sich immer mehr und mehr auch die von uns in einem früheren Aufsatze dieser Berichte (1895) vertretene Anschauung geltend, dass die Pigmentbildung nicht in ein direktes kausales Verhältnis zu den Veränderungen der Nebennieren gebracht werden kann. Ihr so häufiges Auftreten bei Nebennierenerkrankungen würde sich durch die innigen Beziehungen zwischen Nebennieren und Sympathikus, so wie durch den Umstand erklären, dass bei Erkrankungen der Nebenieren, wie die pathologische

Anatomie und das Tierexperiment lehrt, häufig Veränderungen dieser nervösen Apparate angetroffen werden, die als sekundär aufzufassen sind.

Von den Anschauungen Kinzlers (50) können wir füglich absehen. Er glaubt, dass das Auftreten von Schleimhautflecken als das letzte Symptom vor dem Tode auftritt und darauf hinweist, dass die Nebennieren vollständig zerstört sein müssen; wenn die Haut gelblich erscheint oder nur bräunliche Flecken zeigt, ist die Degeneration nur eine beginnende. Dufour glaubt, dass die Pigmentierung abhängig ist von einer Erkrankung der Nerven in der Umgebung der Nebennieren und nur dann auftritt, wenn eine Erkrankung des peripheren Anteiles der Nebennieren vorliegt. de Domenicis schliesst aus dem Umstande, dass die Broncefärbung nicht immer mit einer Störung der Nebennieren verbunden ist, und umgekehrt, dass die Pigmentierung von Bedingungen abhängt, die nicht in notwendiger Beziehung zu den Nebennieren stehen auf eine Unabhängigkeit der Pigmentierung von der Erkrankung der Nebennieren selbst. Caussade (21) bezieht einen Teil der bei Morbus Addisoni zu beobachtenden Symptome auf die Erkrankung der Nebennieren (Intoxikation), während die Hautpigmentierung auf einer sekundären Erkrankung des abdominellen Sympathicus beruht. Diese Annahme erklärt ihm, warum Hautpigmentierung und Allgemeinerscheinungen nicht immer zusammen vorkommen. Am schärfsten präzisiert Neusser seinen Standpunkt und seien seine treffenden Ausführungen hier angeführt: „Aus dem Umstande, dass normale uud pathologische Pigmentbildung in allen Fällen den gleichen histologischen Charakter zeigen, dass für die normale Pigmentbildung die Abhängigkeit vom Nervensysteme speziell vom Sympathikus als sicher angenommen werden muss, ferner aus dem Umstande, dass bei einer Reihe von Erkrankungen des Nervensystemes abnorme Pigmentierungen als direkte Folge beobachtet werden, dass manche Sympathikusgifte imstande sind, bei prädisponierten Individuen abnorme Pigmentierung hervorzurufen, und schliesslich aus dem Umstande, dass eine Reihe der heterogensten Erkrankungen, die mit den Nebennieren in keinerlei Beziehung stehen, mit ausgebreiteter Melanose einhergehen können, sind wir zu dem Schlusse berechtigt, dass auch die Pigmentierung bei Morbus Addisoni derselben Ursache, das ist einer Innervationsstörung im Bereiche der Sympathikus, ihren Ursprung verdankt. Weder das Tierexperiment, noch die Beobachtungen am Krankenbette und am Seziertische haben Anhaltspunkte dafür geliefert, dass die Nebennieren direkt etwas mit der Bildung oder der Zerstörung einer Pigmentvorstufe zu thun haben, vielmehr spricht alles dafür, dass die Nebennierenerkrankung nur dann zu abnormer Pigmentierung führt, wenn sekundäre Schädigungen des Sympathikus platzgreifen."

Diese Annahme eines von den Nebennieren unabhängigen Zustandekommens der Pigmentierung erklärt uns das Fehlen des Pigments bei oft totaler Destruktion der Nebennieren, das Auftreten der Melanose bei fehlen-

den Veränderungen dieser Organe und vorfindlichen Läsionen des sympathischen Systems und endlich die Inkongruenz in der Intensität der Pigmentierung mit der Intensität der übrigen Symptome.

Für den nervösen Ursprung der Pigmentierung würde auch das von Gioffredi und Zinno (41) beobachtete plötzliche Auftreten der Pigmentierung nach Schreck sprechen.

Von neueren Arbeiten, die sich mit der Pigmentierung bei Morbus Addisoni beschäftigen, wäre noch die von Lepicque und Auscher (55) zu erwähnen, die zwei Arten von Pigment, ein schwarzes ohne Eisen und ein ockerfarbiges, stark eisenhaltiges nachweisen konnten. Dadurch scheint einer der Einwände beseitigt, der, wenn auch nicht stichhaltig, so doch immer gegen die Entstehung des Pigmentes aus dem Blute angeführt wurde: der Mangel von Eisen in den Pigmentkörnern. Audry (6) konnte in seinem Falle Befunde erheben, die die nahezu allgemein acceptierte Anschauung über die Rolle der Chromatophoren bei dem Zustandekommen der Pigmentierung zu stützen geeignet sind. Post (75) lässt bei der normalen Pigmentierung und auch bei der von Morbus Addisoni dieselben Pigmentierungsvorgänge, nur quantitativ gesteigert gelten und nimmt an, dass die Hauptmasse des Pigmentes durch die Thätigkeit der Epithelzellen selbst im Innern des Protoplasma ausgeschieden wird. Daneben nimmt er auch eine gelegentlich auftretende, aber selbständige Pigmentbildung in den Cutiszellen an. Bei stärkerer Pigmentierung entstehen spezifisch verschiedene epitheliale Pigmentzellen in Form verzweigter Zellen, deren Ausläufer das Pigment bisweilen in ganz bestimmten Richtungen weitertragen und es anderen Zellen zuführen.

Im Harne von Personen mit Morbus Addisoni konnte Carbone (19) ein Pigment finden, das er seiner chemischen Konstitution, seinem spektroskopischen und seinen Löslichkeitsverhältnissen nach als wahrscheinlich identisch mit dem bei Melanosarkom im Harne vorhandenen Pigment ansieht.

Von sonstigen Harnbefunden seien zwei ausführliche Analysen, die Neusser (68) bringt, angeführt, die zeigen, dass bei Morbus Addissoni keine charakteristischen Veränderungen des Harnes nachzuweisen sind.

Auch die für die Frage der entgiftenden Funktion der Nebennieren so wichtigen Untersuchungen der Toxizität des Urins bei Kranken mit Morbus Addisoni haben uns bisher keine Entscheidung gebracht. Es ist dies allerdings bei der geringen Anzahl der diesbezüglichen Untersuchungen, der Unvollkommenheit der Methodik und der Schwierigkeit der Deutung der beobachteten Erscheinungen bei der Prüfung auf die Toxizität des Harnes leicht verständlich. So erhielten Gioffredi und Zinno positives Resultat mit grösserer Toxizität des Urines, während Savino Berardi (8) den urotoxischen Koëffizienten unverändert fand. Hier sind weitere Untersuchungen nötig.

Auch die therapeutischen Versuche mit Nebennierenverabreichung ergaben wenig übereinstimmende Resultate. Zur Verwendung gelangten zum

Teil trockene Präparate, zum Teil frische Nebennieren, zum Teil Extrakte dieser Organe, ohne dass bis jetzt über die grössere oder geringere Wirksamkeit der einzelnen Medikationen ein abschliessendes Urteil gegeben werden könnte. Oliver (72) empfiehlt, vorwiegend auf Tierexperimente und theoretische Erwägungen gestützt, die Verabreichung von Nebennieren bei Morbus Addisoni, Verminderung des Blutdruckes bei Neurasthenie, Anämie, cyklischer Albuminurie, Diabetes, Morbus Basedowi. Dagegen ist nach ihm bei Herzkrankheiten kein Erfolg zu erzielen. Wie weit diese Annahmen berechtigt sind, lässt sich vorläufig gar nicht entscheiden, da uns darüber klinische Erfahrungen bisher mangeln, theoretisch liessen sie sich wohl anfechten. Doch gerade bei derartigen therapeutischen Massnahmen geht die praktische Erfahrung über theoretische Erwägungen. So konnte z. B. Clarke (25) eine ausgesprochene Besserung eines Falles von Diabetes insipidus bei der Behandlung mit Nebennieren konstatieren, während nach Aussetzen des Medikamentes sofort ein Anstieg der Harnmenge wieder erfolgte. Epelbaum (38) führt die negativen Resultate von Charrin, Abelous und Langlois, Chauffard an und berichtet über zwei Fälle von Addisonscher Krankheit mit vorübergehender Besserung nach Verabreichung von Nebennieren in Bouillon. Wesentliche Besserungen der Erscheinungen des Morbus Addisoni unter Nebennierenbehandlung konnte Jones Lloyd (59) (1 Fall), Bramwell (16) (vollständiges Schwinden der Erscheinungen nach subcutaner Injektion, Exitus nach 13 Monaten an heftiger Influenza). Ringer (79) (5 Fälle), Sansom (84) (1 Fall mit Besserung aller Erscheinungen und Verschlimmerung derselben nach Aussetzen der Tabletten), Stokton (92) (1 Fall mit nahezu völligem Schwinden des Pigmentes und Besserung der Anämie von 1800000 r. Blk. auf 4000000 r. Blk. nach Verabreichung roher Nebennieren). Althaus (4) (vorübergehende Besserung), Schilling (89) (wesentliche Besserung. plötzlicher Tod 3 Monate nach Aussetzen der Medikamente), erzielen. Vollständig negative Resultate erzielten Savino Berardi (1 Fall), Goldscheider (43) (1 Fall), Ringer (2 Fälle, 1 Fall vorübergehende Besserung, dann Tod). Parkinson (73) (1 Fall), Turney (96) (2 Fälle) und Murrell (66) (9 Fälle). Nahezu übereinstimmend wird betont, dass die Nebennieren durch lange Zeit und in grösseren Dosen verabreicht werden können, ohne dass Nebenerscheinungen zu beobachten wären. Nur Turney konstatiert Erbrechen während der Behandlung (Nebennierenextrakt) und Samson konnte vorübergehend Albuminurie beobachten. In einem von White mitgeteilten zweifelhaften Falle (perniciöse Anämie oder Morbus Addisoni) soll nach jeder Dosis von Nebenierenextrakt die Temperatur auf 39,5 ° C. angestiegen sein. Diese angeführten negativen Resultate der Organtherapie bei Morbus Addisoni berechtigen uns jedoch keineswegs dazu, von der Anschauung, dass diese Erkrankung durch Ausfall der Nebennierenfunktion bedingt ist, abzusehen oder sie wenigstens dadurch als erschüttert anzusehen. Sie werden uns verständlich, wenn wir bedenken, dass ja in den meisten Fällen schwere anderweitige Ver-

änderungen, (Tuberkulose der verschiedenen Organe, maligne Neubildungen etc.) vorliegen, die den Verlauf des Krankheitsbildes beherrschen und eventuell als die Todesursache angesehen werden können. Dass diese Prozesse die Nebennierenverfütterung nicht beeinflusst, ist ja selbstverständlich. Doch sehen wir von solchen hoffnungslosen Fällen ab und selbst von Fällen, wo z. B. eine isolierte Tuberkulose der Nebennieren vorliegen würde, und fassen nur jene für die Therapie günstigen Fälle ins Auge, wo z. B. eine durch entzündliche Prozesse bedingte, jetzt zum Stillstand gekommene Atrophie dieser Organe vorliegen würde, so werden wir auch hier von vorne herein nicht immer Anspruch auf erfolgreiche Medikation erheben können. Wir haben vorläufig keine Ahnung, welche Quantitäten der wirksamen Substanz die Nebennieren produzieren, um danach unsere therapeutischen Massnahmen richten zu können, wir wissen nicht, in wie weit die Wirksamkeit unserer Präparate bei der Einverleibung, bei der Verdauung, Resorption etc. bereits an Wirksamkeit verliert und wissen nicht, ob gerade die Nebennieren der Tiere für den Menschen in allem und jedem denselben Einfluss haben, wie ihn eventuell menschliche Nierenextrakte haben würden. Dann muss ja die Behandlung, wie sich das ja schon von selbst versteht, eine womöglich dauernde sein, um den dauernden Fortfall der Funktion dieser Organe zu kompensieren. Nach kurz dauernder Behandlung ohne weiteres den Stab über den Wert der Behandlungsmethode zu brechen, wie dies geschieht, geht nicht an. Und endlich kann gerade der Tod während einer kurzen Pause der Medikation, die wir aus irgend einem Grunde zu machen genötigt sind, erfolgen, wie ja plötzliche Todesfälle bei Morbus Addisoni wiederholt beobachtet sind und vielleicht mit dem Ausfall der Nebennierenfunktion in Zusammenhang gebracht werden dürfen. Wir könnten daher, nur in den vorliegenden positiven Befunden, eine Ermunterung zur Fortsetzung der Organtherapie und eine Stütze für die derzeit geltenden Anschauungen über das Wesen der Addison schen Krankheit sehen.

Von grundlegender Bedeutung für die Auffassung der Morbus Addisoni ist der von Oliver und Schäfer erbrachte und von Sibley (90) bestätigte Nachweis, dass die Nebennieren von Personen, die an dieser Erkrankung leiden, keine für den normalen Nebennierenauszug charakteristischen physiologischen Wirkungen haben.

Die Erweiterung unserer Kenntnisse in Bezug auf die Nebennieren, der Ausbau unseres klinischen Wissens, die Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Untersuchungen konnten nicht ohne Einfluss auf die Anschauungen über die Pathogenese der Addonischen Krankheit bleiben. Und so sehen wir denn in der That eine Reihe neuer Auffassungen zu Tage treten, die bereits als wohl fundiert angesehen werden können und einen erfreulichen Fortschritt unseres Wissens bedeuten.

Als am wenigsten gesichert und noch der eingehendsten Begründung bedürftig kann wohl die Hypothese von Mühlmann (64) bezeichnet werden. Er nimmt an, dass bei der Addisonschen Krankheit das Brenzkatechin, das in der Marksubstanz der Nebennieren gebildet wird, sei es durch Überproduktion infolge von Erkrankung der Nebennieren, sei es, dass es nicht wie beim Gesunden unter dem Einflusse der Ganglienzellen, speziell des Ganglion coeliacum, in eine unschädliche Substanz verwandelt wird, in den Kreislauf gelangt. Dadurch erklären sich die zu beobachtenden Symptome im Sinne einer Intoxikationserscheinung, erklärt sich die Pigmentierung.

Gioffredi und Zinno geben die Erklärung dafür, dass bei Morbus Addisoni bald Veränderungen der Nebennieren gefunden werden und keine Veränderung im sympathischen System vorliegt, während in anderen Fällen intakte Nebennieren, aber Veränderungen der nervösen Elemente sich fanden und nehmen für letzteren Fall einen Funktionsausfall der Organe durch Entfall des nervösen Einflusses an. Das Vorkommen von Nebennierenaffektionen ohne Pigmentierung beziehen sie auf die Anwesenheit noch funktionierenden Gewebes.

Boinet nimmt für die Fälle ohne Nebennierenveränderung einen nervösen Ursprung an, bei Veränderungen dieser Organe kann jedoch nicht die ascendierende und sekundäre Degeneration des Sympathikusstammes das pathogene Element sein, sondern auch die ungenügende Funktion der Nebennieren. Die Unterdrückung derselben begünstigt im Blute, in den Eingeweiden und Muskeln die Anhäufung giftiger Produkte, welche eine gewisse Rolle in der Pigmentbildung und in der Erzeugung und Vermehrung der allgemeinen Muskelschwäche spielen.

Neusser vermutet in dem Nervus splanchnicus mit seiner Ausstrahlung in den Plexus solaris den sekretorischen und trophischen Nerven für die Nebenniere, analog dem Verhältnis des Sympathikus für die Glandula submaxillaris. Die Auffassung des Splanchnikus als eines trophischen Nerven würde in der Beobachtung von Jürgens ihre Stütze finden, der bei einem Falle von Morbus Addisoni eine Kompression dieses Nerven durch ein Aneurysma der Bauchaorta und Atrophie der zugehörigen Nebenniere konstatieren konnte. Der Beweis für die sekretorische Funktion dieses Nerven war noch ausständig, doch haben von Biedel in dieser Richtung unternommene Versuche zunächst schon gezeigt, dass bei Reizung des Splanchnikus die Nebenniere hyperämisch wird und aus der Vene das Blut in vermehrter Menge ausfliesst. Neusser fasst seine Auffassung über das Wesen der Addisonschen Krankheit dahin zusammen: Die Nebenniere ist eine Drüse mit innerer Sekretion und hat die Aufgabe toxische Stoffwechselprodukte zu entgiften und eine vor allem für die Ernährung und Erhaltung des normalen Tonus des sympathischen Systems unentbehrliche Substanz synthetisch darzustellen. Der Addisonsche Symptomenkomplex ist in jedem Falle bedingt

durch Schädigung und terminalen Ausfall dieser Funktion der Nebennieren, sei es, dass dieselben selbst anatomisch erkrankt oder durch eine Erkrankung der ihre Funktionen beherrschenden Leitungsbahn, weche vom Rückenmark durch die Splanchnici und das Ganglion coeliacum geht, in ihrer entgiftenden und sekretorischen Thätigkeit getrennt und schliesslich gelähmt werden. Auf diese Weise entsteht einerseits eine nutritive und funktionelle Schädigung des sympathischen Systems, andererseits eine allgemeine Autointoxikation. Ausser diesen beiden Hauptmomenten hat in vielen Fällen noch eine lokale Schädigung des Bauchsympathikus durch Übergreifen des pathologischen Prozesses auf denselben einen Anteil an dem Zustandekommen einzelner Addisonscher Symptome. Die Pigmentierung der Haut und der Schleimhäute ist kein integrierender Bestandteil des Addisonschen Symptomenkomplexes und hat zwar hohe diagnostische, aber keine prinzipielle Bedeutung für denselben. Sie ist kein direktes, sondern ein indirektes Nebennierensymptom, das nur durch Vermittelung des allgemein oder lokal geschädigten Sympathikus entsteht.

B. PATHOLOGIE DER ZELLE.

Von

H. Schmaus, München und **E. Albrecht,** Halle.

Litteratur.

1. M. Abeles, Über Sekretion aus der überlebenden durchbluteten Niere. Wiener akad. Sitz.-Ber. 1883. Abt. III. S. 187.
2. Albertoni, Wirkung des Kokaïns auf die Kontraktilität des Protoplasma. Arch. f. ges. Physiol. Bd. 48. 1891. S. 307.
3. E. Albrecht, Der Untergang der Kerne in den Erythroblasten der Säugetiere. Vorl. Mitt. Sitz.-Ber. d. Münch. Morph.-Ges. 1895. S. 17.
4. W. Ambrosius, Ein Fall von spät eingetretenem Tode nach Chloroforminhalationen, nebst Bemerkungen zur Fragmentatio myocardii. Virch. Arch. Bd. 138. Suppl. 1895.
5. P. Arloing, Persistance de l'excitabilité dans le bout périphérique des nerfs après la section. Arch. d. Physiol. Bd. 5 u. 8. 1896, p. 75.
6. J. Arnold, Zur Biologie der roten Blutkörper. Münch. med. Wochenschr. Bd. 43. 1896. Nr. 18 u. Virch. Arch. Bd. 145. 1896. Nr. 1.
7. Derselbe, Weitere Mitteilungen über Kern- und Zellteilungen in der Milz; zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der von der typischen Mitose abweichenden Kernteilungsvorgänge. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 31. S. 541.
8. A. d'Arsonval, Sur la durée de l'excitabilité des nerfs et des muscles après la mort. C. r. Acad. Sc. 1893. Juin.
9. L. Baldassari, Über die Wirkung der Diphtherietoxine auf den Zellkern. Cbl. f. Path. u. path. Anat. Bd. 7. 1896. S. 625.
10. C. v. Bambeke, De l'emploi du terme Protoplasma. Extr. du Bull. de la Soc. belge de Microsc. S. XXII. 1896.
11. D. Barfurth, Versuche über die parthenogenetische Furchung des Hühnereies. Arch. f. Ent.-Mech. Bd. II. 1896. S. 303.
12. P. Bert, Mémoire sur la physiologie de la Seiche (Sepia officinalis Linn.) Mém. Soc. Sci. Bordeaux. p. 115.
13. Derselbe, Sur la mort des animaux à sang froid par l'action de la chaleur. Mém. Soc. Sc. phys. et nat. Bordeaux. T. V. p. XXII.
14. Derselbe, Sur l'influence de la chaleur sur les animaux inférieurs C. R. Soc. de Biol. Paris. T. XXVIII, p. 168.
15. C. Binz, Über die Einwirkung des Chinin auf Protoplasmabewegungen. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. III. S. 383.
16. C. Binz u. H. Schulz, Die Arsengiftwirkungen vom chemischen Standpunkt betrachtet. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. XI. S. 200.

17. C. Biondi, Experimentelle Untersuchungen über die Ablagerung von eisenhaltigem Pigment in den Organen infolge von Hämatolyse. Ziegl. Beitr. Bd. 17. 1895. S. 174.
18. Bizzozero, Anwendung des Methylgrüns zur Erkennung der chemischen Reaktion und des Todes der Zellen. Virch. Arch. Bd. 113. 1888. S. 397.
19. T. Bokorny, Vergleichende Studien über Giftwirkungen verschiedener chemischer Substanzen bei Algen und Infusorien. Pflüg. Arch. Bd. 64. 1896. S. 262.
20. Derselbe, Über die Einwirkung basischer Stoffe auf das lebende Protoplasma. Jahrb. f. wiss. Bot. Bd. XIX. S. 206.
21. Derselbe, Über den Einfluss des Calciums und Magnesiums auf die Ausbildung der Zellorgane. Bot. Centralbl. Bd. 62. S. 1.
22. E. Botkin, Leukocytolyse. Virch. Arch. Bd. 141. 1895. S. 238.
23. Derselbe, Zur Morphologie des Blutes und der Lymphe. Virch. Arch. Bd. 145. 1896. S. 369.
24. Bouin, De quelques phénomènes de dégénérescence dans le testicule jeune des Mammifères. Bibliogr. Anat. Bd. III. S. 176.
25. Th. Boveri, Über die Befruchtungs- und Entwickelungsfähigkeit kernloser Seeigeleier und über die Möglichkeit ihrer Befruchtung. Arch. f. Entw.-Mech. Bd. II. 1895. S. 394.
26. C. W. Broers, Die puerperale Involution der Uterusmuskulatur. Virch. Arch. Bd. 141. 1895. S. 72.
27. Buttersack, Immunität und Heilung im Lichte der Physiologie und Biologie. Virch. Arch. Bd. 142. 1895. S. 248.
28. M. Caullery, Sur l'interprétation morphologique de la larve double dans les Ascidies composées du genre diplosoma. C. r. Acad. Sc. Paris. T. 121. 1895. p. 776.
28a. Derselbe, Contrib. à l'étude des Ascidies composées. Bull. scient. de la France et de la Belg. Vol. 27. 1895. p. 101.
28b. Derselbe, Sur la dégénération des produits génitaux des polyclinidées. C. r. Acad. Sc. Paris. 1894. 19 Mars.
29. C. Ceni, Sulle fine alterazioni istologiche del midollo spinale nelle degenerazioni secondarie ascendenti e discendenti. Arch. p. l. Sc. med. T. 20. 1896. p. 131.
30. A. Charpentier, Action de la cocaïne et d'autres alcaloïdes sur certains infusoires à chlorophylle. C. R. Soc. de Biol. Vol. 37. p. 183.
31. J. Clark, Protoplasmic Movements and their Relation to Oxygen Pressure. Proc. Roy. Soc. Lond. Vol. 46. 1889. p. 370.
32. V. Cornil, Note sur les dégénérescences des cellules dans les tumeurs épithéliales. Arch. Sc. méd. T. II. p. 121.
33. Crety, Sulla degenerazione fisiolog. primitiva del vitello delle uova dei mammiferi. Ric. Lab. An. Un. Roma. T. III. 1893. Fasc. 2.
34. J. T. Cunningham, Spermatogenesis in Myxine glutinosa. Quart. Journal. Vol. 33. N. S. 1892. p. 169.
35. V. Czerny, Einige Beobachtungen über Amöben. Arch. f. mik. Anat. Bd. V. S. 158.
36. B. Danilewski, Über die physiologische Wirkung des Kokains auf wirbellose Tiere. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 51. S. 446.
37. D' Anna, Sulla spermatolisi nei vertebrati. Ric. Lab. An. Un. Roma. Vol. 1893. p. 127.
38. F. Le Dantec, Note sur quelques phénomènes intracellulaires. Bull. Sci. France et Belgique, Vol. 25. p. 398.
38a. Derselbe, Les phénomènes élémentaires de la vie. Rev. Ph. 20e année. p. 113.
38b. Derselbe, La Matière vivante. Avec une préface par A. Giard. Paris. 8 et 192 p.
39. G. Daremberg, Sur le pouvoir destructeur du sérum sanguin pour les globules rouges. C. R. Soc. Biol. 43. p. 719.
40. Ch. B. Davenport, Experimental Morphology. P. 1st. Macmillan Comp. London-New-York 1897.
41. J. Demoor, Contribution à l'étude de la physiologie de la cellule (indépendance fonctionnelle du protoplasma et du noyau). Archiv. d. Biologie. T. XII. f. II. 1893. p. 163.
42. Derselbe, La plasticité morphologique des neurones cérébraux. Extr. des Arch. d. Biolog. XIV. 1896.

43. Dewildemann, Influence de la températ. sur la marche, la durée et la fréquence de la caryocinèse dans le règne végétal. J. de méd. chir. pharm. de Brux. 1891. 5 Févr.
44. H. H. Dixon, Abnormal Nuclei in the endosperm of Fritillaria imperialis. Ann. Bot. Vol. 9. 1896. p. 665.
45. Doenhoff, Über das Verhalten kaltblütiger Tiere gegen Frosttemperatur. Arch. f. Anat. u. Physiol. Jg. 72. S. 724.
46. L. Drüner, Beiträge zur Kenntnis der Kern- und Zellendegeneration und ihrer Ursachen. Jen. Zeitschr. f. Naturw. XXVIII. N. F. XXI. S. 294.
47. C. J. Eberth, Die Sarkolyse. Nach gemeinsam mit Herrn Dr. Nötzel ausgeführten Untersuchungen an der Froschlarve. Festschriften der 4 Fakultäten zur 200 jährigen Jubelfeier der Universität Halle-Wittenberg. 3. Aug. 1894. S. 70.
48. F. Elfving, Über die Einwirkung von Äther und Chloroform auf die Pflanzen. Ofversigt af Finska Vetensk. Soc. Förh. 28. p. 36.
49. F. W. Engelmann, Beiträge zur Physiologie des Protoplasma. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. II. p. 307.
50. Mlle. Cl. Éverard, J. Demoor et J. Massart, Sur les modifications des leucocytes dans l'infection et l'immunisation. Ann. Inst. Pasteur. Fév. 1893.
51. Fabre-Domergue, Recherches anatomiques et physiologiques sur les infusoires ciliés. Ann. des Sci. Nat. (7.) T. V. p. 1.
52. Farkas, Untersuchung des Centralnervensystems eines durch elektrischen Schlag getöteten Menschen. Ung. Arch. f. Med. III. 1895. S. 330.
53. A. Fischer, Neue Beiträge zur Kritik der Fixierungsmethoden. An. Anz. Bd. X. 1895. S. 769.
54. W. Flemming, Zelle. Referat in: Ergebnisse der Anat. u. Entw.-Gesch. IV. V.
55. Derselbe, Über die Bildung von Richtungsfiguren in Säugetiereiern beim Untergang Graafscher Follikel. Arch. f. An. u. Entw.-Gesch. 1885. S. 221.
56. H. Fol, Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie. Leipzig 1896.
57. L. Frédéricq, Influence du milieu ambient sur la composition du sang des animaux aquatiques. Arch. de Zool. (2.) T. III. p. 34—38.
58. J. Frenzel, Die nukleoläre Kernhalbierung, eine besondere Form der amitotischen Kernteilung. Biolog. Centralbl. Bd. 11. 1891. S. 701.
59. Derselbe, Temperaturmaxima für Seetiere. Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. XXXVI. S. 458.
59a. Derselbe, Die nukleoläre Kernhalbierung. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 39. 1892. S. 1.
60. C. Fromann, Untersuchungen über Struktur, Lebenserscheinungen und Reaktionen tierischer und pflanzlicher Zellen. Jen. Zeitschr. Bd. 17. 1884. S. 1.
61. G. Galeotti, Über die Granulationen in den Zellen. Int. Monatschr. f. Anat. u. Phys. Bd. 12. 1895. S. 1.
62. Derselbe, Über experimentelle Erzeugung von Unregelmässigkeiten des karyokinetischen Prozesses. Zieglers Beitr. Bd. 19. 1896. S. 197.
63. J. Gaule, Über eigentümliche Wachstumsvorgänge in den Muskeln. Deutsche med. Wochenschr. Bd. 21. 1895. Nr. 44.
63a. J. J. Gerasimoff, Über ein Verfahren, kernlose Zellen zu erhalten. (Zur Physiologie der Zelle.) Moskau. 1896.
64. Gogorza y González, Influencia del agua dulce en los Animales Marinos. Annal. de la Soc. Esp. Hist. Nat. T. XX. 1891. p. 220.
65. A. Golubew, Über die Erscheinungen, welche elektrische Schläge an den sogenannten farblosen Formbestandteilen des Blutes hervorbringen. Sitz.-Ber Wien. Akad. Math.-Nat. Kl. Bd. 57. Abt. 2. S. 555.
66. Graf, Eine rückgängig gemachte Furchung. Zool. Anz. 1894. S. 494.
67. P. Grawitz, Über Leben und Tod. Rektoratsrede. Greifswald 1896.
67a. Derselbe, Biologische Studie über die Widerstandsfähigkeit lebender Gewebe. Deutsche med. Wochenschr. 1897. Nr. 1—3.
68. G. Grethe, Über die Wirkung verschiedener Chinin-Derivate auf Infusorien. D. A. f. kl. Med. Bd. 56. 1895. S. 189.

69. J. Griffiths, The effects upon the testes of ligature of the spermatic artery, spermatic veins, and of both artery and veins. J. of Anat. and Pathol. XXX. N. S. 1896. p. 81.
70. A. Gruber, Biologische Studien an Protozoen. Biol. Centralbl. Bd. IX. 1889. S. 14.
71. G. L. Gulland, On the granular leucocytes. J. of Physiol. Vol. 19. 1896. p. 385.
72. Gumprecht, Leukocytendegeneration im leukämischen Blute. Verh. d. 14. Kongr. f. innere Med. Wiesbaden 1896.
73. H. Hamburger, Über den Einfluss chemischer Verbindungen auf Blutkörperchen im Zusammenhang mit ihren Molekulargewichten. Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt. 1886. S. 476.
73a. Derselbe, Über die durch Salz- und Rohrzucker-Lösungen bewirkten Veränderungen der Blutkörperchen. Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt. 1887. S. 31.
73b. Derselbe, Über die Formveränderung der roten Blutkörperchen in Salzlösungen, Lymphe und verdünntem Blutserum. Virch. Arch. Bd. 141. 1895. S. 230.
74. B. Hammer, Über das Verhalten von Kernteilungsfiguren in der menschlichen Leiche. In.-Diss. Berlin 1891.
75. Derselbe, Über Degeneration im normalen peripheren Nerven. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 45. 1895. S. 145.
76. D. Hansemann, Pathologische Anatomie und Bakteriologie. Sep. Berliner klin. Wochenschr. 1895. Nr. 31.
77. S. G. Hedin, Über die Einwirkung von Salz-Lösungen auf das Volumen der roten Blutkörperchen. Arch. Skandin. Physiol. Bd. V. S. 238.
78. R. Hegler, Mitose und Fragmentation, ihre Beziehungen zur Vererbung und ihr Vorkommen bei den Schizophyten.
79. M. Heidenhain, Beiträge zur Kenntnis der Topographie und Histologie der Kloake u. s. w. Arch. f. m. An. Bd. 35. S. 173.
79a. Derselbe, Über Kern und Protoplasma. Festschr. f. Kölliker. 1892.
79b. Derselbe, Neue Untersuchungen über die Centralkörper und ihre Beziehungen zum Kern und Zellenprotoplasma. Arch. f. mikr. An. Bd. 43. S. 423.
80. A. J. W. Heintz, Der protrahierte Chloroformtod. Rotterdam 1896. J.-D.
81. H. Held, Beiträge zur Struktur der Nervenzellen und ihrer Fortsätze. 1. Abhdl. Arch. f. Anat. 1895. S. 396.
82. C. Herbst, Über die Bedeutung der Reizphysiologie für die kausale Auffassung von Vorgängen in der tierischen Ontogenese. Biolog. Centralbl. XIV. 657. Nr. 18—22. 1896.
83. J. Hermann, Über regressive Metamorphosen des Zellkerns. An. Anz. III. 1888.
84. Derselbe, Beiträge zur Histologie des Hodens. Arch. f. mikr. Anat. 34. 1881. S. 58.
85. L. Hermann, Die Erstarrung infolge starker Kältegrade. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. IV. S. 189.
86. O. Hertwig, Über pathologische Veränderungen des Kernteilungsprozesses infolge experimenteller Eingriffe. Virchow-Festschrift. Bd. 1. 1891.
86a. Derselbe, Beiträge zur experimentellen Morphologie und Entwickelungsgeschichte. I. Teil: Die Entwickelung des Froscheies unter dem Einfluss stärkerer und schwächerer Kochsalzlösungen. Arch. f. mikr. An. Bd. 44. 1896. S. 285.
87. O. und R. Hertwig: Über den Befruchtungs- und Teilungsvorgang des tierischen Eies unter dem Einfluss äusserer Agentien. Jena 1887.
88. R. Hertwig, Die Kernteilung bei Actinosphaerium Eichhorni. Jena 1884.
89. Hodara, Beiträge zur Histologie der Erfrierung. Münch. med. Wochenschr. Bd. 43. 1896. S. 15.
90. B. Hofer, Über die lähmende Wirkung des Hydroxylamins auf die kontraktilen Elemente. Zeitschr. f. wiss. Mikr. 7. 1890. S. 318.
91. Derselbe, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Kerns auf das Protoplasma. Jen. Zeitschr. f. Naturwissensch. Bd. 24.
92. F. Hoppe-Seyler, Über die obere Temperaturgrenze des Lebens. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. XI. 1875. S. 113.
93. G. C. Huber, Über das Verhalten der Kerne der Schwannschen Scheide bei Nervendegenerationen. Arch. f. An. Bd. 40. 1892. S. 409.

94. P. Jensen, Über individuelle physiologische Unterschiede zwischen Zellen der gleichen Art. Arch. Ges. Physiol. Bd. 57. S. 172.
95. O. Israel, Biologische Studien mit Rücksicht auf die Pathologie. Arch. f. patholog. Anat. Bd. 141. S. 2.
96. O. Israel und A. Pappenheim, Über die Entkernung der Säugetiererythroblasten. Virch. Arch. Bd. 143. 1896. S. 419.
97. P. Junius, Über die Hautdrüsen des Frosches. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 47. 1896. S. 136.
98. G. Jürgens, Über das Vorkommen von atypischen Mitosen. Inaug.-Diss. Berlin. 8°. 31 S. 1 T.
99. S. Keser, Contribution à l'étude histologique de l'épitheliome pavimenteux. Trav. de l'Inst. path. de Genève. Paris. G. Masson. 1894.
100. P. Klemm, Desorganisationserscheinungen der Zelle. Jahrb. f. wissensch. Bot. Bd. 28. 1895. S. 627.
101. A. Kobelt, Mitose und Amitose. Ein Erklärungsversuch des Teilungsphänomens. Basel. 8°. 63 S. 2 T.
102. W. Kochs, Kann die Kontinuität der Lebensvorgänge zeitweilig völlig unterbrochen werden? Biol. Centralbl. Bd. X. 1890. S. 673.
103. C. Kofoid, On the Early Development of Limax. Bull. Mus. Comp. Zoöl. Bd. 27. p. 35.
104. Kossel, Untersuchungen über die Nukleïne und ihre Spaltungsprodukte. Strassburg 1881.
105. Kostanecki, Über Kernteilung bei Riesenzellen nach Beobachtungen an der embryonalen Säugetierleber. Merkel-Bonnet. Anat. Hefte 1. 1892. S. 323.
106. A. Kotsovsky, Étude sur les modifications des cellules dans leur mort lente. Arch. d. sc. biol. St. Pétersbg. Vol. IV. 1896.
107. Kraus, Über die in abgestorbenen Geweben spontan eintretenden Veränderungen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 22. S. 174.
108. Kröbing, Über die Rückbildung und Entwickelung der quergestreiften Muskelfasern. Virch. Arch. Bd. 128. S. 445.
109. E. Krompecher, Über die Mitose mehrkerniger Zellen und die Beziehung zwischen Mitose und Amitose. Virch. Arch. Bd. 142. 1895. S. 447.
110. W. Fr. Krukenberg, Vergleichend-physiologische Studien an der Küste der Adria. 1. Abt. Heidelberg 1881.
111. W. Kühne, Untersuchungen über das Protoplasma und die Kontraktilität. 158 S. Leipzig. Engelmann.
112. Derselbe, Untersuchungen über Bewegungen und Veränderungen der kontraktilen Substanzen. Arch. f. Anat. u. Phys. 1859. S. 564, 748.
113. La Nicca, Über die Veränderungen der Muskelfasern bei Cirkulationsstörungen. Inaug.-Diss. Zürich 1894.
114. E. Leutert, Über die Sublimatintoxikation. Fortschr. d. Med. 1895.
115. G. Levi, Über die in der Niere durch Chlornatrium hervorgebrachten Alterationen. Ctbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 6. 1895. S. 469.
116. S. Lewith, Über die Ursache der Widerstandsfähigkeit der Sporen gegen hohe Temperaturen. Ein Beitrag zur Theorie der Desinfektion. Arch. f. exper. Path. Bd. XXVI, S. 341.
117. F. S. Locke, On a Supposed Action of Distilled Water as such on Certain Animal Organisms. Journ. of Physiol. Vol. 18. 1895. p. 319.
118. J. Loeb, Über die Grenzen der Teilbarkeit der Eisubstanz. Arch. Ges. Physiol. 1894. S. 379.
119. Derselbe, Über Kernteilung ohne Zellteilung. Arch. f. Entwick.-Mech. Bd. II. 1896. S. 298.
120. J. Loeb, Jrv. Hardesty, Über die Lokalisation der Atmung in der Zelle. Pflügers Arch. 1895.
121. O. Loew, Ein natürliches System der Gift-Wirkungen. München, Wolf und Lüneburg. 1893.
122. Derselbe, Die chemischen Verhältnisse des Bakterienlebens. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. IX. 1891, S. 659, 690, 722, 757, 789.

123. Derselbe, Über den verschiedenen Resistenzgrad im Protoplasma. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 35, 1895, S. 509.
124. O. Loew u. T. Bokorny, Über das Verhalten von Pflanzenzellen zu stark verdünnter alkalischer Silberlösung. Bot. Centralbl. Bd. 39, S. 369. Bd. 40, S. 161, 193.
125. A. Looss, Über Degenerationserscheinungen im Tierreich, besonders über die Reduktion des Froschlarvenschwanzes und die im Verlaufe desselben auftretenden histolytischen Prozesse.
126. G. Lovell-Gulland, On the granular leucocytes. Research. Labor. of the Roy. College of Phys. Edinburgh. Journ. of Phys. Vol. 19. 1896. p. 385.
127. E. Lugaro, Sulle modificazioni delle cellule nervose nei diversi stati funzionali. Lo speriment. Vol. 49. Sez. biol. 1895, p. *159.
127a. Derselbe, Sul valore rispettivo della parte cromatica e della acromatica nel citoplasma delle cellule nervose. Riv. di pat. nerv. e ment. Vol. I, Genn. 1896.
127b. Derselbe, Nuovi dati e nuovi problemi nella patologia della cellula nervosa ibid. Ag. 1896.
128. S. M. Lukjanow, Grundzüge einer allgemeinen Pathologie der Zelle. Leipzig 1891.
129. J. Massart, Sur l'irritabilité des noctiluques. Bullet. scientif. de la France et de la Belg. T. 25. p. 59.
129a. Derselbe, Sensibilité et adaptation des organismes à la concentration des solutions salines. Arch. de Biol. Vol. 9, p. 515.
130. J. Massart et Ch. Bordet, Recherches sur l'irritabilité des leucocytes. Journ. Royal de méd. chirurg. et pharmac. de Bruxelles, 2 février 1890.
131. E. Maupas, Le rajeunissement karyogamique chez les Ciliés. Arch. d. Zool. expér. et gén. II. Sér. Vol. 7, 1889, p. 149.
132. Maurel, Act. des températures prolongées sur les leucocytes. Paris 1892.
133. E. Metschnikoff, Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris 1892.
134. R. Metzner, Beiträge zur Granulalehre. I. Kern und Kernteilung. Dubois' Arch. Phys. 1894, S. 309.
135. Fr. Meves, Über amitotische Kernteilung in den Spermatogonien des Salamanders und Verhalten der Attraktionssphäre bei derselben. An. Anz. Bd. VI, 1891, S. 626.
136. Derselbe, Über eigentümliche mitotische Prozesse in jungen Ovocyten von Salamandra maculosa. An. Anz. Bd. 10, 1895, S. 637.
137. W. Migula, Über den Einfluss stark verdünnter Säurelösungen auf Algenzellen. Inaug.-Diss. Breslau 1889. Ref. im Bot. Centralbl. Bd. 41, 1890, S. 207.
138. Monti, Sulle alterazioni del sistema nervoso nell' inanizione. Rif. med. 1895. Nr. 181, 182.
138a. Derselbe, Sur l'anatomie pathologique des éléments nerveux dans les processus provenant de l'embolisme cérébral. Arch. it. biol. Vol. 24, p. 1.
139. A. Moriggia, Die Überhitzung von Muskel- und Nervenfasern. Untersuch. z. Naturl. d. Mensch. u. d. Tiere. (Moleschott). Bd. XIV, S. 332.
140. T. H. Morgan, Experimental Studies of the Blastula- and Gastrula-Stages of Echinus. Arch. f. Entwick.-Mech. Bd. II, 1896, S. 257.
141. Derselbe, Production of artificial astrospheres. Arch. f. Entw.-Mech. Bd. 3. 1896, S. 339.
142. C. v. Nägeli, Über oligodynamische Erscheinungen in lebenden Zellen. Neue Denkschr. d. allg. schweiz. Ges. Bd. 33, Abt. 1, 52 S.
143. E. Neumann, Über das Verhalten der Blutkörperchen gegen Induktionsströme. Arch. f. Anat. u. Phys. 1866, S. 676.
144. A. Nicolas, Contribution à l'étude des cellules glandulaires. Le protoplasma des éléments des glandes albumineuses (Lacrymale et Parotide). Arch. d. physiol. Ann. Vol. 24. 1892. p. 193.
145. van Niessen, Über regenerative Vermehrung menschlicher Blutzellen. Virch. Arch. Bd. 141. S. 252.
146. W. Nikolski and J. Dogiel, Zur Lehre über die physiologische Wirkung des Curare. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 47. 1890. S. 68.
147. F. Nissl, Über die Veränderungen der Nervenzellen bei Vergiftungen. 1896.

148. W. Noetzel, Über physiologischen Gewebsschwund. F. d. Med. Bd. 14. 1896. S. 849.
148a. Derselbe, Die Rückbildung der Gewebe im Schwanz der Froschlarve. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 45. 1895. S. 475.
149. J. Ogneff, Einige Bemerkungen über die Wirkung des elektrischen Bogenlichtes auf die Gewebe des Auges. Pflüg. Arch. Bd. 63. 1896. S. 209.
150. Osler, Action of certain reagents — Atropine, Physostigmine and Curare — on the colourless blood corpuscles. Quart. J. Micr. Sc. N. S. N. 51. 1873. p. 307.
151. J. Paneth, Über das Verhalten von Infusorien gegen Wasserstoffsuperoxyd. Centralbl. f. Physiol. Bd. III. 1889. S. 377.
152. A. Pappenheim, Über Entwickelung und Ausbildung der Erythroblasten. Virch. Arch. Bd. 145. 1896. S. 587.
153. Pels Leusden, Beiträge zur pathologischen Anatomie der Puerperaleklampsie. Virch. Arch. Bd. 192. 1895.
154. D. Pernice u. G. Alessi, Die Blutveränderungen bei den experimentellen Infektionen. Palermo 1891.
155. Pfeffer, Zur Kenntnis der Plasmahaut und der Vakuolen nebst Bemerkungen über den Aggregatzustand des Protoplasmas und über osmotische Vorgänge. Abh. d. sächs. Ges. d. Wiss. Nw.-math.-ph. Kl. Bd. XVI, S. 185.
156. Derselbe, Die Anilinfarben. Untersuch. bot. Inst. Tübingen. Bd. II.
157. Pfitzner, Zur pathologischen Anatomie des Zellkernes. Virch. Arch. Bd. 103. S. 275.
158. Pflüger, Die allgemeinen Lebenserscheinungen. Rektoratsrede. Bonn 1889.
159. R. Pictet, De l'emploi méthodique des basses températures en biologie. Arch. des sc. phys. et nat. Vol. XXX. 1893, p. 293.
160. A. Poehl, Die Immunitäts- und Immunisationstheorien vom biologisch-chemischen Standpunkte betrachtet. D. med. Wochenschr. 1895, Nr. 6. Sep.-Abdr.
161. Posner, Untersuchungen über Schleimhautverhornung. Virch. Arch. S. 118.
162. F. Preusse, Über die amitotische Kernteilung in den Ovarien der Hemipteren. Z. wiss. Zool. Bd. 59, S. 305.
163. W. Preyer, Über die Anabiose. Biolog. Centralbl. Bd. 11. 1891. S. 1.
164. N. Pringsheim, Über Lichtwirkung und Chlorophyllfunktion in der Pflanze. Jahrb. f. wiss. Bot. Bd. XII. S. 288.
164a. Derselbe, Über die primäre Wirkung des Lichtes auf die Vegetation. Monatsber. Akad. Wiss., Berlin 1881. S. 504.
165. M. Prshesmyzki, Über die Zellenkörner bei den Protozoen. Vorl. Mitt. Biol. Centralbl. Bd. XIV, 1894, S. 680. (S. Merkel-Bonnet, Ergebnisse. 1896. S. 473.)
166. J. Prus, Eine neue Form der Zellentartung: sekretorische, fuchsinophile Degeneration. Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 6. 1895.
167. H. Rabl, Über das Vorkommen von Nebenkernen in den Gewebszellen der Salamanderlarven, ein Beitrag zur Lehre von der Amitose. Arch. f. mikr. Anatom. Bd. 45, 1895. S. 412.
168. Derselbe, Untersuchungen über die menschliche Oberhaut und ihre Anhangsgebilde mit besonderer Rücksicht auf die Verhornung. A. f. m. An. Bd. 48. 1896. S. 430.
169. W. Ramsden, Die Koagulierung von Eiweisskörperchen auf mechanischem Wege. Dub. Arch. f. Phys. 1894, S. 517.
170. vom Rath u. Ziegler, Die amitotische Kernteilung bei den Arthropoden. Biol. Ctbl. B. XI. 1891. S. 744.
171. B. Rawitz, Über den Einfluss verdünnten Seewassers auf die Furchungsfähigkeit der Seeigeleier. Sitz.-Ber. Berl. Phys. Ges. Dub. Arch. 1896. S. 177.
172. Derselbe, Über die Zellen in den Lymphdrüsen und Macacus cynomolgus. Arch. f. m. Anat. Bd. 45. 1895. S. 592.
173. P. Rathcke, Zur Regeneration der Uterusschleimhaut. Virch. Arch. Bd. 142. 1895. S. 474.
174. W. Reinhard, Zur Frage über die amitotische Teilung der Zellen. Biolog. Centralbl. Bd. XVI. 1896. S. 420.
175. Reinke, Zellstudien. Arch. f. m. An. Bd. 43. 1895. S. 410.

176. H. Ribbert, Die normale und pathologische Physiologie und Anatomie der Niere. Bibl. med. Abt. C. Heft 4. 1896. Kassel, G. Fischer & Comp.
177. H. Roedel, Über das vitale Temperaturminimum wirbelloser Tiere. Zeitschr. f. Naturw. Bd. 59. 1886. S. 183.
178. F. Römer, Die chemische Reizbarkeit tierischer Zellen. Virch. Arch. Bd. 128. 1892. S. 98.
179. M. J. Rossbach, Die rhythmischen Bewegungserscheinungen der einfachsten Organismen und ihr Verhalten gegen physikalische Agentien und Arzneimittel. Verh. phys.-med. Ges. Würzburg. Bd. I. S. 179, also in Arbeiten a. d. zool.-zoot. Inst. Würzburg. Bd. I. S. 9.
180. U. Rossi, Contribuzione allo studio della structura, della maturazione e della distruzione delle uova degli anfibi Salamandrina perspicillata e Geotriton fuscus. Publ. Ist. st. sup. Fir. Sez. med. p. 38. 1896; u. Mon. zool. ital. Vol. 5. 1896. p. 13 u. 33.
181. W. Roux, Über die Spezifikation der Furchungszellen etc. Gesammelte Abhandl. Bd. 2. S. 872.
182. Derselbe, Über die morphologische Polarisation von Eiern und Embryonen durch den elektrischen Strom etc. Wiener akad. Sitzungsber. Math.-nat.-wissensch. Klasse. Abt. III. Bd. 101. 1891. S. 27.
183. Derselbe, Zur Orientierung über einige Probleme der embryonalen Entwickelung. 1885. Gesammelte Abhandl. Bd. II. S. 144.
184. Derselbe, Über die polare Erregung der lebendigen Substanz durch den elektrischen Strom. Pflügers Arch. Bd. 63. 1896.
185. Derselbe, Für unser Programm und seine Verwirklichung. Arch. f. Entw.-Mech. der Organismen. Bd. 5. 1897. S. 1 u. 219.
186. J. Sachs, Vorlesungen über Pflanzenphysiologie. 1882.
187. Derselbe, Untersuchungen über das Erfrieren der Pflanzen. Landwirtsch. Versuchs-Station. Bd. II. S. 167.
188. Derselbe, Die vorübergehenden Starre-Zustände periodisch beweglicher und reizbarer Pflanzenorgane. Flora. Bd. 46. 1863. S. 449, 465, 481, 497.
187. Derselbe, Über die obere Temperaturgrenze der Vegetation. Flora. Bd. 47. 1864. S. 5, 24, 33, 65.
188. A. Sack, Über vakuolisierte Kerne der Fettzellen. Arch. f. mikr. Anatomie. Bd. 46. 1895. S. 431.
188a. L. Sala, Experimentelle Untersuchungen über die Reifung und Befruchtung der Eier bei Ascaris megalocephala. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 44. 1895. S. 422.
189. W. Salensky, Morphologische Studien an Tunicaten. II. Morph. Jahrb. Bd. 20. 1893. S. 449.
190. A. Sarbo, Über die Rückenmarksveränderungen nach zeitweiliger Verschliessung der Bauchaorta. Neur. Centralbl. 1895. 1. Aug.
191. G. Scagliosi, Über die Veränderungen des Herzmuskels bei der Diphtherie. Virchows Archiv. Bd. 146. 1896. S. 115.
192. J. Schaffer, Beiträge zur Histologie und Histogenese der quergestreiften Muskelfasern des Menschen und einiger Wirbeltiere. Sitzungsber. d. Wiener Akad. Bd. 102. Abt. 3. S. 7. 1893.
193. E. Scherer, Über Zooid- und Ökoidbildung in den roten Blutkörperchen und ihre Beziehung zur Thrombose. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 17. 1896. S. 49.
194. H. Schmaus u. E. Albrecht, Nekrose und Nekrobiose etc. Diese Erg. 1. Abteil. II. Bd. 1895. S. 137.
195. Dieselben, Über Karyorrhexis. Virchows Arch. Bd. 138. Suppl. 1895. S. 1.
195a. Dieselben, Untersuchungen über die käsige Nekrose tuberkulösen Gewebes. Virchows Arch. Bd. 144. Suppl. 1896. S. 72.
196. K. Schulz, Das elastische Gewebe des Periosts und der Knochen. Anat. Hefte. H. 17. 1895.
197. O. Schulze, Über die Einwirkung niederer Temperatur auf die Entwickelung des Frosches. Anat. Anzeiger. Bd. 10. 1894. S. 291.

198. A. Severi, Le alterazioni del rene nel venefizio pel cloruro di Cadmio. A. per le Sc. med. Vol. 20. 1896. p. 293.
199. J. Sobotta, Die Befruchtung und Furchung des Eies der Maus. Arch. f. m. Anat. 1895. S. 15.
200. Spronck, Contribution à l'étude expérimentale des lésions de la moëlle épinière déterminées par l'anémie de cet organe. Arch. d. Physiol. norm. et Path. 1888. Nr. 1.
201. J. Steinhaus, Die Morphologie der Milchabsonderung. Dub. Arch. 1892. S. 54.
202. Ed. Strasburger, Das Protoplasma und die Reizbarkeit. Jena 1891.
203. Derselbe, Über den Teilungsvorgang der Zellkerne und das Verhältnis der Kernteilung zur Zellteilung. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 21. 1882. S. 476.
204. H. Stroebe, Die allgemeine Histologie der degenerativen und regenerativen Prozesse im centralen und peripheren Nervensystem nach den neuesten Forschungen. Centralbl. f. allgem. Path. u. path. Anat. Bd. 6. 1895. Nr. 21 u. 22.
205. R. Thoma, Über den Einfluss des Wassergehaltes des Blutes und der Gewebssäfte auf die Form- und Ortsveränderungen farbloser Blutkörper. Verhandl d. Heidelb. naturh.-med. Vereins. N. S. Bd. 1. 1874. 1. Heft.
205a. Derselbe, Der Einfluss der Konzentration des Blutes und der Gewebssäfte auf die Form- und Ortsveränderungen farbloser Blutkörper. Virchows Archiv. Bd. 62. S. 1.
206. V. Tirelli, Come si comporta lo stroma neurocheratinico delle fibre nervose nel troncone periferico di un nervo reciso e nel cadavere. A. per le Sc. med. Vol. 20. 1896. p. 195.
207. J. Tissot, Sur la persistance de l'excitabilité et des phénomènes électriques dans les nerfs et dans les muscles après la mort. A. d. Physiol. Vol. 26. 1894. p. 142.
208. Trambusti, Contributo allo studio della fisio-patologia della cellula epatica. Lo sper. 1895. p. 194.
209. Th. J. Tschistowitsch, Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen des Gehirns bei der asiatischen Cholera. Virchows Archiv. Bd. 144. Suppl. 1896. S. 40.
210. Jv. Ll. Tuckett, On the structure and degeneration of nonmedullated nerve-fibres. Journ. of Physiol. Vol. 19. 1896. p. 267.
211. A. Uhlmann, Über die morphologische Wirkung einiger Stoffe auf weisse Blutkörperchen. Zieglers Beiträge. Bd. 19. 1896. S. 533.
212. Unna, Zur Kenntnis der hyalinen Degeneration der Carcinomepithelien. Dermatolog. Zeitschr. von Lassar. Bd. 1. 1893/94.
213. W. Velten, Die Einwirkung der Temperatur auf die Protoplasmabewegung. Flora. Bd. 59. 1876. S. 177, 193, 209.
214 M. Verworn, Die polare Erregung der Protisten durch den galvanischen Strom. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 45. 1889. S. 1, 267. Bd. 65. 1896. S. 47.
215. Derselbe, Die Bewegung der lebendigen Substanz. 103 S. Jena 1892.
216. Derselbe, Über die polare Erregung der lebendigen Substanz durch den galvanischen Strom. Sitzungsber. der Berl. phys. Gesellsch. Dub. Arch. 1894. S 538.
217. H. Virchow, Der Dottersack des Huhns. Intern. Beitr. zur wiss. med. Virchow-Festschrift. S. 223.
218. R. Virchow, Hundert Jahre allgemeiner Pathologie. 1895.
219. C. Weigert, Neue Fragestellungen in der pathologischen Anatomie. Vortrag, gehalten auf der Naturforscherversamml. zu Frankfurt. 1896.
220. S. R. Wells and W. H. Willson, On post mortem nerve-changes. Journ. of Pathol. III. Vol. 4. 1896. p. 482.
221. B. Werhovsky, Untersuchungen über die Wirkungen erhöhter Eigenwärme auf den Organismus. Zieglers Beiträge. Bd. 18. 1896. S. 72.
222. B. C. A. Windle, On the effects of electricity and magnetism on development. Journ. Americ. Phys. Vol. 29. (N. S. 9.) p. 346.
223. M. Wolkow, Über das Verhalten der degenerativen und progressiven Vorgänge in der Leber bei Arsenikvergiftung. Virchows Arch. Bd. 127. p. 189—477.
224. O. Zacharias, Über die amöboiden Bewegungen der Spermatozoen von Poliphemus pediculus de Geer. Zeitschr. f. wissensch. Zoologie. Bd. 41. S. 252.

225. Derselbe, Können die Rotatorien und Tardigraden nach vollständiger Austrocknung wieder aufleben oder nicht? Biol. Centralbl. Bd. VI. 1886. S. 230.
226. Zacharow, Zur Frage über die Veränderungen der Lymphdrüsen im Greisenalter. Diss. Petersburg 1891.
227. Ziegelroth, Einfluss des Aderlasses auf das spezifische Gewicht des Blutes. Virchows Archiv. 1895, S. 141, 395.
228. E. Ziegler, Über die Wirkung der erhöhten Eigenwärme auf das Blut und auf die Gewebe. Verhandl. vom XIII. Kongr. f. inn. Med. 1895. S. 345.
229. H. E. Ziegler, Die biologische Bedeutung der amitotischen (direkten) Kernteilung im Tierreich. Biol. Centralbl. Bd. 11. 1891. S. 372.
Siehe auch die Litteraturangaben in 40, 54, 194, 195, 211.

Einleitung.

Die Aufgaben der „Cellularpathologie“ haben in den letzten Jahren eine leicht zu konstatierende Erweiterung erfahren. In den verflossenen Jahrzehnten ist ein Teil ihrer Aufgaben, entsprechend der Durchbildung geeigneter Methoden und primärer Dringlichkeit mancher Fragen, zu weitgehender Durchbildung gediehen: die Zurückführung der „Krankheitserscheinungen“ des Gesamtkörpers bezw. seiner makroskopisch unterscheidbaren Systeme und Organe auf Veränderungen von Zellen und Kombinationen dieser Veränderungen in der für das jeweilige „pathologische Bild“ charakteristischen Weise. Soweit es auf Grund der Vergleichung mikroskopischer Bilder möglich war, sind auch für die Zurückführung der dem Krankheitsbilde zu Grunde liegenden, es „zusammensetzenden“ Lebensvorgänge die jeweils besonderen Konstellationen progressiver und regressiver Veränderungen des Zelllebens der verschiedenen Gewebstypen Gegenstand der Untersuchung gewesen (Zellvermehrung, Zelldegenerationen, Nekrose etc. als Teilerscheinungen des makroskopischen Krankheitsvorganges). Die Versuche, ursächliche Zusammenhänge innerhalb der gleichzeitig bezw. successiv abgeänderten Komplexe von Zellphänomenen aufzuweisen (entsprechend den „funktionellen“ pathologischen Relationen z. B. zwischen Herz und Nieren, Nerven und Muskeln), sind in denjenigen Gebieten von Erfolg gewesen, in welchen eine experimentelle Trennung der wesentlichen und unwesentlichen, primären und sekundären Erscheinungen gelang, also z. B. für die sekundären Degenerationen oder für die Regeneration. Andernfalls hat sich die „rein mikroskopische“ Untersuchung dieser Zusammenhänge als, vorläufig wenigstens, unzureichend erwiesen, die Fragen nach primär und sekundär erkranktem Gewebe haben durch sie nur schärfste Formulierung erfahren, wie die Bindegewebsepithelfrage in der Cirrhose oder beim Carcinom.

Eine gewisse Einseitigkeit der pathologischen Untersuchung ergab sich naturgemäss aus ihrer Methode. Die mikroskopische Betrachtungsweise der pathologischen Veränderungen begrenzte in dem erklärlichen Streben nach

Abrundung ihrer Ergebnisse ihre Aufgabe mehr und mehr auf die mikroskopische „Organpathologie". Das allgemeine Thema der Cellularpathologie erhielt, in praxi wenigstens, mehr und mehr die eingeschränktere Bedeutung einer Auflösung der „Krankheiten" in verschieden kombinierte Krankheits„bilder" der Organe. Die nicht mikro- oder makroskopisch verfolgbaren Veränderungen wurden entweder als unvermeidliche „Konstanten" in den klareren Rechenexempeln der Mikroskopie mitgeschleppt: oder, von Zeit zu Zeit, auf Grund der gewonnenen exakteren Kenntnisse. unter Zerlegung in „Einzelprozesse", auszumerzen gesucht. Die periodisch sich wiederholenden Angriffe auf die der „allgemeinen" makroskopischen Pathologie entnommenen Erscheinungskomplexe des Fiebers, der „Diathesen". der „Entzündung"[1]) etc. geben Beispiele hierfür.

Insbesondere hat die Unmöglichkeit einer genaueren Untersuchung der Körperflüssigkeiten in ihrem morphologischen und morphogenen Verhalten — infolge der unzureichenden mikroskopisch-mikrochemischen Technik und der daraus resultierenden „Unübersetzbarkeit" der Ergebnisse makroskopischer, chemischer und physikalischer Untersuchung in „Cellular- und Intercellularbegriffe" — zu einer ziemlich starken Vernachlässigung dieses Zweiges der Pathologie geführt. Mangels Fühlung mit den besonderen Fragen der speziellen pathologischen Mikroskopie sind pathologische Physik und Chemie mehr und mehr Anhangswissenschaften der „physiologischen" Chemie. z. T. der angewandten Medizin geworden. Es mag fraglich erscheinen, ob mikrochemische etc. Reaktionen in absehbarer Zeit dazu führen werden. diese Lücke auszufüllen; denn es steht zu vermuten, dass namentlich die Anfänge chemischer etc. Flüssigkeitsänderungen, um die es sich zumeist hier handeln würde, und welche selbst in ausgeprägteren Graden der chemischen Analyse reichlich Schwierigkeiten bereiten, der Mikrotechnik fürs erste unüberwindliche Hindernisse entgegensetzen dürften.

Eine kräftige Reaktion gegen diese einseitige Betrachtungsweise der Sedes und Causae Morborum stellen z. B. die an die Entdeckung und Einführung der Serumtherapie geknüpften theoretischen Erörterungen dar. Immerhin hat sich gerade bei dieser Gelegenheit aufs deutlichste gezeigt. wie festgewurzelt die Anschauungen der Cellularpathologie in der Auffassung der heutigen Generation stehen. Die Ansätze zu einer Reaktion im Sinne der Humoralpathologie lehnten sich im wesentlichen nur an den Namen an, und betonten im übrigen die Bedeutung der Flüssigkeiten für die Pathologie in mehr weniger prononcierter Weise, ohne die cellularpathologischen Vorstellungen abzuweisen. Im Gegenteile führte jede einigermassen eingehendere Analyse dieser Vorstellungen neben der Forderung genauerer Untersuchung des Flüssigkeitswechsels im Körper nur eine festere Begründung der

[1]) S. z. B. Metschnikoff (133, S. 226).

cellularpathologischen Voraussetzungen herbei. Die befruchtete Eizelle einerseits, die in allen pathologischen Prozessen „resultierenden" und in Erscheinung tretenden Zellveränderungen andererseits lassen theoretisch eine Sonderstellung irgendwelcher „intermediären" Flüssigkeitsveränderungen nicht zu, mögen dieselben auch eine getrennte Untersuchung beanspruchen, und in ihrem Ablaufe teilweise als „selbständige" Wandlungen (ohne direkte Zellbeteiligung) infolge unmittelbarer Beeinflussung durch von aussen eingebrachte oder im Körper selbst veränderte Flüssigkeiten aufzufassen sein (Alexine und Antitoxine etc.)[1]).

Eine eingehendere Berücksichtigung auch der „festen" Intercellularsubstanzen wird hoffentlich eines der positiven Ergebnisse des „Schlummerzellenstreites" darstellen. Auch hier wird die Schwierigkeit mikroskopischer Verfolgung der Umwandlungen wohl noch geraume Zeit hemmend wirken; die bisherigen Reaktionsfärbungen sind mit wenigen Ausnahmen nur bedingt charakteristisch und ausserdem in ihrer chemischen Bedeutung unklar; und die Hoffnung, Zellcharaktere und damit leichter verfolgbare Untersuchungsobjekte im „schlummernden Gewebe" wieder erwachen zu sehen, muss vorläufig als gescheitert betrachtet werden.

Ebenso wie die Untersuchung der Intercellularsubstanzen einen mächtigen Antrieb aus den Arbeiten der letzten Jahre erhalten hat, vollzog sich im Gebiete der Zellpathologie selbst, im engen Anschlusse an die entsprechenden Fortschritte in der Physiologie und Normalhistiologie, eine Vertiefung und Erweiterung der Probleme. Dieselbe besteht, kurz gesagt, in dem Versuche, die krankhaften Zustände in die Zelle selbst zu verfolgen und auf diesem Wege weiter aufzulösen. Damit ergiebt sich zunächst die Aufgabe, die bisher überwiegend gepflegte Histiopathologie und Organpathologie auf Zellpathologie zurückzuführen: neben den Verschiebungen in den morphologischen und physiologischen Relationen der in bestimmter Anordnung zu Organen verbundenen Gewebe und der einfachen Konstatierung der gleichzeitigen oder succedanen Zell-Vermehrungen, -Atrophien, -Degenerationen, -Nekrosen etc. der verschiedenen Gewebesorten die Entstehungsweise und womöglich spezielleren Ursachen dieser Vorgänge innerhalb dieser Zellen selbst zu eruieren. Aus einer derartigen Erweiterung der histiopathologischen Krankheitsbilder resultierten von selbst die Anfänge einer Systematik der pathologischen Zellveränderungen nicht bloss mehr nach den obengenannten Einteilungsgründen, sondern auch nach den spezifischen strukturellen Verschiedenheiten der einzelnen Gewebearten und Organzellen, nach ihrer besonderen Funktion, nach den speziellen Verhältnissen ihrer Ernährung, Lage- etc. Beziehungen zu anderen Zellen und

[1]) Vergleiche dazu z. B. R. Virchow (218), D. Hansemann (76), Buttersack (27), Ziegelroth (227).

zur Aussenwelt, ihres Alters und zufälliger oder periodisch wiederkehrender Änderungen ihrer Thätigkeit, Widerstandsfähigkeit etc.

Während mit diesen Aufgaben die „Pathologie der Zelle" sich innerhalb des Rahmens der pathologischen Histiologie hält, überschreitet sie dagegen denselben um ein Beträchtliches nach einer anderen Richtung. Dort waren Ziel und leitender Gesichtspunkt: die Auflösung der Krankheitsbilder des Körpers in „Krankheitsbilder" seiner Elemente und deren wechselnden Kombinationen.

Aus den Fortschritten der Zellphysiologie und Zellmorphologie innerhalb des letzten Jahrzehnts hat sich in diesen Disziplinen ein eigener Untersuchungszweig herausgebildet, welcher die Erforschung „der Zelle" als Sonderaufgabe behandelt: einmal in der Absicht, die speziellen Erscheinungen des Zelllebens in möglichst vielseitiger und erschöpfender Weise festzustellen und klarzulegen — in dieser Hinsicht also eine direkte Fortsetzung der entsprechenden systematisierenden Untersuchungsweise der bestehenden Disziplinen auf „die Zelle" —; andererseits in dem Streben, aus der vergleichend und experimentell erworbenen Kenntnis des Gemeinsamen in den verschiedenen Arten von Zellen unter wechselnden Bedingungen zu einer allgemeinen Physiologie und allgemeinen Biomorphologie aufzusteigen. Die alten Fragen nach Grunderscheinungen und Grundbedingungen „des Lebens" erneuern sich hier in einer präziseren und verheissenderen Fassung in der Frage nach den Elementen, Elementarerscheinungen und allgemeinen Bedingungen des Zelllebens. Man sieht, dass diese Fragestellung nur ein Teilgebiet der älteren, allerdings gerade nach dieser Richtung mangels geeigneter Methoden vernachlässigten „allgemeinen Biologie" und „generellen Morphologie" darstellt. Indem das Leben der Zelle in den grossen Komplexen tierischer und pflanzlicher Körper, in der weitgehenden Differenzierung und wechselseitigen Dependenz der „Organzellen" zunächst, wenigstens in der Physiologie der Zelle, weniger Antworten verspricht, hat es in letzter Zeit weniger Berücksichtigung für die Bearbeitung der allgemeinen Frage gefunden, als das Verhalten der einzelligen und sonstigen niederen Lebewesen, welche unter einfacheren und leichter experimentell in übersehbarer Weise zu ändernden Bedingungen sich darbieten. Die Forderung nach genauerer Präzision der einzelnen Funktionen, nach ihrer Lokalisation und ihren Eigentümlichkeiten, wird diese vorläufige Einseitigkeit von selbst korrigieren: da für diese Fragen selbstverständlich sich die höher differenzierten Zellgebilde der Vielzelligen als geeigneteres Untersuchungsmaterial wieder aufdrängen werden[1]).

[1]) Siehe dazu: Biedermann, Elektrophysiologie, Einleitung.

Nachdem das „physiologische“ und „pathologische“ Experiment an sich nur durch die Besonderheiten der Fragestellung, nicht nach ihrem methodologischen Inhalte sich unterscheiden, ist es von vornherein klar, dass die Ergebnisse der physiologischen und morphologischen neuen Methodik ebenso, wie ihre vorzugsweise verwendeten Objekte über kurz oder lang Eigentum der pathologischen Forschung und Anlass zu entsprechenden Untersuchungen pathologischerseits werden mussten. Das ist, parallel und im Gefolge jener Bewegung in der That in ziemlich ausgiebiger Weise der Fall gewesen. Die „Pathologie der Zelle“ charakterisiert sich nach dieser Richtung hin als ein Zweig der generellen Morphologie und Physiologie, als Untersuchung der „allgemeinen Pathologie der Zelle“ mit dem weiteren Ziele allgemeiner biologischer Ableitungen. Sie schliesst sich so mit den entsprechend abgezweigten Gebieten der Physiologie und Morphologie zu einem bereits genügend als „Sonderdisziplin“ charakterisierten Forschungsganzen: eben der **allgemeinen Biologie** zusammen.

Die nächsten und ferneren Aufgaben der „Pathologie der Zelle“ sind nach dem Gesagten mannigfacher Art.

Zunächst obliegt ihr die Fortführung der pathologischen Histiologie: der weitere Ausbau der pathologischen Formenlehre der Gewebszellen bezw. ihrer besonderen Modifikationen innerhalb der Organe. Die pathologischen Bilder der auf die Zellen zurückgeführten Organerkrankungen setzen sich zusammen aus den Formenkreisen der Zellteilung und Zellvermehrung, sowie deren Störungen, ferner aus den gemeinhin als „Degenerationen“ zusammengefassten Änderungen, aus Nekrosen und postmortalen Veränderungen der Zellen; weiter aus der schwieriger nachweisbaren formalen Manifestation „funktioneller Störung,“ von Turgor- und Festigkeitsschwankungen, Verschiebungen in Lage- und Funktionsbeziehungen zu anderen Zellen (z. B. Wanderung, Abstossung, Absorption etc.). In all diesen Hinsichten verspricht die Anwendung der speziellen Methoden der Zellmikroskopie und eventuell deren Erweiterung und Anpassung an die besonderen Fragen der Pathologie reichliche Ausbeute: sowohl hinsichtlich der Art und Intensität der Beteiligung der einzelnen Zellgattungen an den Organerkrankungen als über die spezifischen formalen Variationen dieser Prozesse in den spezifisch differenten Zellen. Wenn die Untersuchung in dieser Richtung weit genug getrieben werden kann, wird dieselbe auch über die Entstehung, die „Vorformen“ der degenerativen und progressiven Zellveränderungen, ihre „Mischung“ innerhalb der Zelle, sowie ihr Verhalten zu den „normalen“ Formen und Formbestandteilen der Zelle und somit über Natur und Genese der genannten Erscheinungen Aufschlüsse geben können; ebenso, wie sie durch den eventuellen Nachweis der Beteiligung einzelner Zellbestandteile zu verschiedener Zeit, in verschiedenen Graden und Arten

an den einzelnen Prozessen auf die physiologische Dignität und die normalen Relationen derselben innerhalb der Zellen Licht zu werfen geeignet ist.

In den letzten beiden Punkten: in dem Streben nach genauerer Ableitung und Definition der pathologischen Veränderungen, sowie nach der Lokalisation der krankhaften Prozesse innerhalb der Zelle, dient diese Organcytologie bereits direkt den Aufgaben der allgemeinen Cytopathologie (und Cytologie überhaupt). Die besondere Arbeit dieser letzteren umfasst in erster Linie die Untersuchung der Abhängigkeiten „der" Zelle von Veränderungen „ihrer" Umgebung: d. h. eine Analyse der Bedeutung der einzelnen Faktoren dieser Umgebung für das Zellleben, die oberen und unteren „physiologischen Grenzen" ihrer Variation nach Quantität bezw. Qualität (Wärme, Licht, Flüssigkeits-, O-Gehalt etc.); sowie der speziellen „Art" der Reaktion oder passiven Veränderung „der" Zelle infolge dieser Mediumsänderungen. Diese „Zellwirkungen" der Umgebung erfordern des weiteren ihre Sonderprüfung, je nach dem Alter, Funktions- und Ernährungszustande „der" Zelle, nach vorausgegangenen „Schädigungen" etc. (Für die Polyplastenzellen bedeutet diese Veränderung des Milieus der Einzelzelle zumeist Veränderung der intercellularen Relationen der Zellen: der trophischen, funktionellen etc. Abhängigkeiten derselben von einander.) Eine scharfe Grenze gegenüber der experimentellen Zellphysiologie lässt sich natürlich hier um so weniger ziehen, als die physiologischen Grenzen des Eingriffs (= diejenigen Grenzwerte der Veränderung, bei welchen die wesentlichen Funktionen der Zelle nur abgeändert, keine derselben zerstört oder irreparabel modifiziert worden ist), erst durch „pathologische" Experimente festgestellt werden müssen.

Neben dem Verhalten der Gesamtzelle gegenüber den störenden Einflüssen der Aussenwelt ergibt sich aber als ferneres Objekt der Forschung das besondere Verhalten ihrer „Teile" gegen diese: als Aufgaben also die Lokalisation der Wirkungen in den Zellteilen (daraus Rückschluss auf die entsprechenden normalen Zusammenhänge) nach Angriffspunkt und Ausdehnung, speziellen Formveränderungen einzelner Teile im Anschluss an „spezifische" (z. B. chemische) Änderungen des Mediums — ferner die Unterscheidung der sekundär von den erstveränderten Teilen aus bedingten indirekten — „degenerativen, regenerativen" im Gegensatz zu „funktionellen" — Veränderungen, also der enger und entfernter „zusammengehörigen" Teile der Zelle. Einen besonderen Fall bietet hier die Frage nach der „Ausschaltbarkeit" von Zellteilen ohne Vernichtung des Lebens und nach den pathologischen Folgen dieser Ausschaltung.

In die allgemeine Biologie münden diese Fragen nach verschiedenen Richtungen. Einmal in die Fragen nach der Zellstruktur, deren Wandlungsfähigkeit, essentielle und accidentelle Formen, ebenso wie deren „Bedeutung"

sich aus den künstlichen Modifikationen eher als aus der Betrachtung normaler Bildungen erschliessen lassen. Zum zweiten für die Frage nach den „Organen“ der Zelle: zunächst für die bekannten morphologisch charakterisierten Bestandteile die Frage, wie weit sie unentbehrlich, physiologisch änderbar, welches ihre genauere gegenseitige, funktionelle Abhängigkeit, ihre relative Selbständigkeit sei. Die Suche nach letzten Elementen der lebenden Materie scheint augenblicklich etwas zur Seite gedrängt. Da die Frage hier in letzter Instanz in eine Frage sich auflöst nach denjenigen Zellbestandteilen, die nicht ohne Zerstörung des (cellularen, oder nicht cellularen) „Lebens“ schwer geschädigt oder ausgemerzt werden können, so erscheint auch in dieser Frage die Heranziehung der Zellpathologie unentbehrlich. Vorläufig ist für die Untersuchung der Lebenserscheinungen eine Erörterung gerade dieses Punktes nur so weit förderlich, als er die Aufmerksamkeit besonders auf die Metamorphosen der „Elemente“ der Theorie (Bioblasten etc.) lenkt und damit Sonderuntersuchungen nach bestimmten Gesichtspunkten liefert.

Einer besonderen Untersuchung wird für jedes Objekt die Entscheidung darüber bedürfen, wie viel von der erzielten Änderung auf Rechnung der speziellen Qualitäten der betreffenden Zellart zu setzen sei: Es liegt nahe, anzunehmen, dass, entsprechend den älteren Beobachtungen Krukenbergs (110), den neueren von Loeb (118) u. a., über die bedeutenden Differenzen in den Reaktionen mancher sehr nahestehender Arten, auch für die Einzelligen, die jetzt mit Vorliebe zur Verwendung kommen, derartige Verschiedenheiten bestehen; zumal, als dieselben z. T. (Amöben) sehr beträchtliche formale Anpassungsfähigkeit an verschiedene Medien besitzen (Verworn [217]) ja sogar bei ein und derselben Art individuell verschieden reagieren (Jensen [93]). Eine andauernde Korrektion durch Wechsel der Untersuchungsobjekte und Vergleich mit dem Verhalten von Polyplastidenzellen wird hier für alle detaillierteren Fragestellungen notwendig sein, ehe man eine Übertragung auf spezifisch differenzierte Zellen oder die Ableitung allgemeiner pathologischer oder biologischer Gesetzmässigkeiten versucht.

Neue Richtungen der Forschung pflegen sich heute, entgegen der langsamen Schulenbildung älterer Zeiten, ziemlich schnell in „Grundrissen“, „Lehrbüchern“ etc. zu krystallisieren. Für die „allgemeine Pathologie der Zelle“ geben die Vorlesungen von S. M. Lukjanow (128) eine Zusammenfassung des bisher (1891) Erreichten und eine vorläufige Formulierung der Hauptfragen. Infolge einer — u. E. durch die bisherigen Untersuchungsergebnisse nicht durchweg gerechtfertigten — gewissen Vorliebe für die physikalisch-chemische Seite der zellpathologischen Fragen bewegt sich der Autor häufig in den Bahnen der „allgemeinen Pathologie“ im älteren Sinne (so in den Kapiteln über Degenerationen), welche für die Pathologie „der“ Zelle relativ wenig Aufschlüsse geben. Wir hoffen, durch das folgende

Essai gerade in Hinsicht auf das Konkrete der Erscheinungen, auf die Morphologie der Zellerkrankungen, eine Ergänzung des Lukjanowschen Buches nach manchen Richtungen geben zu können. Dass wir mit dem Gesagten keinen Tadel aussprechen wollen gegen ein Werk, das in einem bisher unabgesteckten Gebiete zum erstenmal feste Formulierungen und Fragen in systematischer Gliederung versucht, versteht sich wohl von selbst.

Die gedankenreiche Arbeit von Loew: „Ein natürliches System der Giftwirkungen“ (1893) behandelt die einschlägigen Erscheinungen überwiegend von cellularpathologischen Gesichtspunkten aus. Wir werden mehrfach auf dasselbe zurückkommen. Der erste Teil der experimentellen Morphologie von Ch. B. Davenport (40) liefert für die Einwirkung chemischer und physikalischer Agentien auf das Protoplasma kritische Zusammenfassungen. Die vergleichende Pathologie der Entzündung von E. Metschnikoff (133) beschränkt sich in der Hauptsache auf die Erscheinungen der Chemotaxis und Phagocytose.

Wir haben die Absicht, in den „Ergebnissen“ abwechselnd die „spezielle Pathologie der Polyplastidenzellen“ (B. 3), wie man die an erster Stelle gekennzeichnete Aufgabe der Zellpathologie wohl bezeichnen könnte, und die „allgemeine Pathologie der Zelle“ zu referieren. Eine scharfe Grenze ist natürlich in vielen Fällen nicht innezuhalten. Insofern möge die folgende, mehr aus praktischen als theoretischen Gründen angenommene Einteilung unseres Gebietes als eine provisorische betrachtet werden[1]).

Einteilung.

A. Allgemeine Pathologie der Zelle.

1. Allgemeine Pathologie des Zelltodes.
   a) Schädigung und Tötung der Zelle durch extrem hohe und extrem niedrige Temperaturen; Licht; Elektrizität; Schwankungen im Feuchtigkeitsgehalt des Mediums (Scheintod), sowie im Salzgehalt desselben; chemische Einwirkungen. (Säuren; Alkalien; Metallsalze; „Gifte“ mit charakteristischen morphologischen Veränderungen).
   b) Die Bedeutung von Zellbeschaffenheit und Einwirkungsart für die Morphologie des Zellunterganges.
   c) Der Zelltod nach Beobachtungen am lebenden Objekt. Direkte Abtötung der Zelle durch äussere Einwirkungen. — Vakuolisation und Körnung (Lösungs- und Fällungsvorgänge). — Schnelle Ab-

---

[1]) Die im Litteraturverzeichnis aufgeführten Arbeiten umfassen die gesamte Litteratur nach beiden Richtungen, soweit sie uns zugänglich war.

tötung der Zelle durch grobe Einwirkungen („Schreckwirkung"). Konfigurationsstörungen. — Der allmähliche und „physiologische" Zelltod. Kontraktion. Körniger Zerfall.

d) Erscheinungen des Zelluntergangs am fixierten und gefärbten Objekt. Strukturen der lebenden und fixierten Zellen. — Altmannsche Granula beim Zelltode. — Veränderungen des Kerns bei und nach dem Zelltode. Chromatolyse, Kernschwund. — Karyorrhexis. — Chromatokinetische Vorgänge. — Pyknose.

2. Allgemeine Pathologie der Degenerationen.
3. Atrophie. — Senescenz.
4. Pathologische Regeneration.

B. Spezielle Pathologie der Zelle.

1. Pathologie der Zellteile.
   a) des Kerns. — Pathologie der Mitose. — Amitose. — Fragmentierung.
   b) des Zellleibes. — Centrosoma. — Granulationen.
2. Spezielle Pathologie der Polyplastidenzellen (Pathologische Morphologie der Gewebszellen).
3. Pathologische Relationen der Polyplastidenzellen.

C. Pathologie der Zellfunktionen.

(Pathologische Physiologie der Zelle).

A. 1. Allgemeine Pathologie des Zelltodes.

Die eingehendsten Angaben über die pathologische Bedeutung von **Temperaturänderungen** für das Zellleben hat, nach älteren Untersuchungen Kühnes (111), P. Klemm (100) gemacht.

In Übereinstimmung mit allen anderen Autoren (vergl. z. B. Verworn, Allg. Physiol. S. 388, 458, Loew l. c. Einl., Davenport l. c. 249ff.) fand Klemm die Anpassungsfähigkeit der untersuchten Pflanzenzellen an allmählich gesteigerte wie herabgesetzte Temperaturen sehr beträchtlich. Dieselbe kann „bis zu Graden getrieben werden, bei deren plötzlichem Einwirken unmittelbar der Tod eintritt." Bei Erhöhung der Temperatur zeigt sich zunächst eine zunehmende Lebhaftigkeit der Körnerbewegungen, ein ausgesprochener Erregungszustand der Zelle; allmählich verlangsamt sich dieselbe, um schliesslich in die durch keine besondere Formänderung gekennzeichnete Wärmestarre, die Lähmung durch Wärme (nicht „Wärmetetanus": Verworn) auszulaufen. Dauert dieselbe nicht zu lange, so kann bei allmählicher Wiederabkühlung eine allmähliche, völlige Restitution eintreten. Der Temperaturpunkt für den Starreeintritt liegt für verschiedene Zellarten sehr verschieden hoch; während manche Protisten bis zu 69° C. Wassertemperatur lebend sich erhalten (Sachs [187]), die meisten zwischen

40 und 45° ihre obere „physiologische" Wärmegrenze besitzen, steht dieselbe für Metazoen im allgemeinen etwas tiefer (40—45°, für marine Species unter 40°) und erreicht für die „Dauerformen" von Bakterien etc. exzessiv hohe Grade.

In letzteren Fällen wird es sich indes darum handeln, den Zustand der Wärmestarre zu unterscheiden von den Zuständen des Scheintodes, wie er durch Erwärmung und die gleichzeitige langsame Austrocknung der Zellen erzielt wird, welche letztere im Vakuum ebenso und mit den gleichen Folgen erzielt werden kann und somit wohl das „wesentliche" Moment des Vorganges darstellt (s. u.).

Bei Abtötung durch andauernde Erhöhung der Temperatur stirbt das Protoplasma (der Pflanzenzellen) ohne Kontraktion ab. Es sieht dann stets auffallend granuliert aus (schon bei schwacher Vergrösserung erkennbar). Der osmotische Druck schwindet bis zum Eintritt des Todes nicht. Wendet man dagegen hohe Temperaturen an, welche erst nach längerer Zeit den Tod herbeiführen, so kontrahiert sich das Protoplasma.

Plötzliche Einwirkung hoher Temperatur erzeugt nach Sachs „Erregungskontraktion des Protoplasmas in grosse wandständige Klumpen, in manchen Zellen Bildung einer schaumigen Masse mit zahlreichen Vakuolen": Veränderungen, welche wieder rückgängig werden können.

Klemm beobachtete bei 42—45° C. kurze Stockungen, dann lebhafte Erregung in der Protoplasmabewegung, mit Stauungen, Knotenbildungen, Zerreissungen von Fäden; jedoch verschwinden diese Erscheinungen beim Verweilen in der hohen Temperatur bald wieder, indem sich ein meist einfacheres Plasmanetz neubildet. „Schliesslich verfällt das Protoplasma einer allmählichen, mit keiner anderen besonderen Erscheinung, als einer Kontraktion verbundenen Desorganisation." Die von Sachs beschriebenen Formveränderungen treten nur dann auf, wenn man die Objekte während des Erregungszustandes der höheren Temperatur wieder entzieht; sie sind demnach als eine Art „Schreckwirkung" aufzufassen, wie sie auch nach chemischen und elektrischen Einwirkungen zu beobachten sind (s. u.), nicht als spezifische Wirkung der Wärme.

Dagegen ist die Granulation für das durch Wärme desorganisierte Protoplasma charakteristisch (besonders deutlich ist dieselbe im Zellkern), mag dasselbe im übrigen durch Siedetemperatur in seiner Konfiguration fixiert, oder durch längere oder kurze Erwärmung nahe der oberen Grenze unter Kontraktion dem Tode verfallen sein. Diese Granulation tritt aber erst auf der letzten Stufe der Desorganisation: mit dem Tode, ein. Die Desorganisation durch höhere Temperatur erfolgt also, ohne dass allgemein bestimmte charakteristische Erscheinungen vorhergingen.

Maurel (132) beschrieb für Leukocyten bei 37° C. neben sehr starker Erhöhung der amöboiden Bewegung ein starkes Hervortreten der Zellgranu-

lationen (ähnlich den von Arnold angegebenen Anfangserscheinungen der Degeneration), indem gleichzeitig das Hyaloplasma heller erscheint. Die eigentlichen degenerativen Veränderungen hat er nicht weiter verfolgt. Verworn (l. c.) hat körnigen Zerfall beschrieben. Über die Beeinflussung der Mitose durch Erwärmung s. u.

Der Temperaturpunkt des (rasch herbeigeführten) Zelltodes durch Erwärmung zeigt entsprechende Schwankungen und liegt in ähnlicher Höhe wie der Punkt, an welchem Wärmestarre eintritt. Davenport macht darauf aufmerksam, dass derselbe nicht fern von der maximalen natürlichen Temperatur liegt, welche das Medium der einzelnen Species zu erreichen pflegt.

Auf die verschiedene Resistenz der Organzellen gegen erhöhte Temperatur (Kaninchen, längere Zeit in einer um 2—3° erhöhten Eigenwärme gehalten) werfen die Untersuchungen von Ziegler und Werhovsky (221, 228) einiges Licht. Am empfindlichsten erwies sich das Blut[1]); ihm zunächst scheint die Leber zu stehen.

Über die direkte oder indirekte Abhängigkeit der beobachteten Degenerations- und Nekroseerscheinungen von der Temperaturerhöhung geben die Untersuchungen natürlich keinen Aufschluss.

Die van Niessenschen Angaben über „regenerative Vermehrung menschlicher Blutzellen" (145) dürften teils auf Wärmewirkungen, teils auf die quellende, lösende etc. Wirkung des flüssigen Mediums, zurückgeführt werden müssen. Siehe dazu Botkin (23).

Die Deutung der bei der Wärmestarre und dem Wärmetode eintretenden Veränderungen in der Konstitution der Zelle ist über die älteren Angaben von Kühne hinaus wenig gefördert worden. Dass es sich um eine „Gerinnung" eines oder mehrerer Eiweisskörper handeln müsse, ist immer die leitende Vorstellung gewesen. Als eine ultimäre „Kontraktion" scheint dieselbe nicht betrachtet werden zu können (vorangehende Herabsetzung in der Energie der Bewegungen, „Kontraktion" nur bei langsamem Absterben von Pflanzenzellen). Die Erstarrung und der Tod erfolgen im Lähmungszustande der Zelle.

Langsame Herabsetzung der Umgebungstemperatur bringt bei Pflanzenzellen (Klemm) allmähliche Verlangsamung der Protoplasmaströmungen, ohne irgend erhebliche Kontraktion oder Umgestaltungen im Protoplasma hervor; dagegen fand sich wieder stark granuliertes Aussehen bei Abtötung durch — 13°. Geringere Kältegrade, weniger lang einwirkend, lassen erst bei Wiederherstellung normaler Temperaturen die Bildung von Varikositäten, Lostrennungen von Plasmaportionen etc. (von Kühne für

[1]) Siehe auch die älteren Angaben von Landois bei Grawitz (67a).

auf —14° abgekühlte Haare von Tradescantia beschrieben) wahrnehmen. Der Turgor bleibt auch hier bis zum Zelltode erhalten; Kontraktionen kommen nur vor bei Temperaturen, welche nach längerer Zeit Abtötung bewirken, als „Ausdruck der Allgemeinschädigung", nicht als spezifische und direkte Wirkungen der Temperaturänderung.

Auch für die Temperaturherabsetzung existiert sonach eine untere Grenze, bei welcher, ohne dass „Tod" notwendig einzutreten brauchte, die nachweisbaren Lebensthätigkeiten aufhören: ein Stadium der Kältestarre, aus welchem eine Restitution möglich ist. Bei langsamer Abkühlung „erlöschen" die Lebensäusserungen allmählich; bei brüskem Temperaturabfall treten dagegen ausgeprägte Reizungserscheinungen auf: lebhafte Kontraktionen im Muskel bei schnellem Gefrieren desselben (Hermann [84]) oder scharfer Abkühlung des Nerven (Afanassiew). Für das verschiedene Verhalten beim Wiedererwärmen kommt namentlich die Schnelligkeit des Wiederauftauens der in der Zelle gebildeten Krystalle in Betracht (Davenport). Trockne Samen und Sporen können fast beliebig niedrige Temperaturen ertragen. Es scheint sogar, dass für „trocknes Protoplasma" ebensowenig eine unterste als eine oberste Grenze in dieser Hinsicht gezogen werden kann. Pictet (159) sah für trockne Samen und Sporen keine Schädigung durch Temperaturen von —200° (Verflüssigung der Atmosphäre); Flimmerepithelien vom Froschrachen erholten sich nach Abkühlung auf —90°, Froscheier von —60°, Seidenwurmeier von —40° etc.

Der Eintritt der Kältestarre erfolgt, von kleinen Verschiedenheiten der Arten etc. abgesehen, im allgemeinen in der Nähe des Gefrierpunktes (0 bis —7°). Bekannt ist die Bedeutung der „Kältestarre" für die Konservierung lebender Elemente: du Cornu (67a) fand, dass Hundeblut, auf Eis aufbewahrt, nach 5—10 Tagen noch in grösseren Mengen (60 ccm) transfundiert werden kann, ohne dass stärkere Hämoglobinurie (infolge Auflösung der Erythrozyten) einträte. Grawitz (67a) sah an kalt aufbewahrten Flimmerzellen von Nasenpolypen des Menschen noch nach 7—9 Tagen Flimmerbewegung. Bekannt sind die Fälle starker Abkühlung und Durchfrierung von Fröschen etc. (Pflüger, [158], Preyer [163] u. a.).

Es scheint, dass das Protoplasma des Zellleibs im allgemeinen früher und stärker von der Kälte beeinflusst wird als der Kern. Dewildemann (43) zeigte, dass bei 8—9° die Mitose in Pflanzenzellen sehr langsam fortschreitet, aber wegen der raschen Lähmung des Zellleibs nicht zu Ende kommt. Demoor (41) konstatierte, dass bei plötzlicher Abkühlung von Tradescantiazellen auf —3 bis —4°, bei welcher der Zellleib sofort zur Ruhe kommt und sich vakuolisiert, die Kernteilung langsam fortschreitet (15—20 Minuten Beobachtung); eine Zellenmembran gelangt nicht zur Bildung.

O. Schulze (197) fand entgegen O. Hertwig eine beträchtliche Widerstandsfähigkeit der befruchteten Eier von Rana fusca gegenüber niedrigen

Temperaturen. Eier, welche im Gastrulastadium in Wasser von 0° gebracht und 14 Tage darin gehalten werden, sistieren zwar ihre Entwickelung, nehmen dieselbe aber sofort nach ihrer Versetzung in normale Bedingungen wieder auf. Sogar nach 20 Tagen lassen sich so noch normale Embryonen erzielen, zum Teile treten allerdings dann Missbildungen auf.

Sala (188a) untersuchte die Befruchtung und Reifung von Ascariseiern, welche verschieden lange Zeit bei Temperaturen von + 3 bis — 8° gehalten waren. In sehr vielen Fällen trat Polyspermie ein, seltener vakuolige Degeneration des Eies ohne Befruchtung. Die mit vielen Spermatosomen befruchteten Eier (bis 12) überschreiten nicht das Stadium der Bildung des ersten Richtungskörpers; jene mit wenig Spermatozoen (2—4) entwickeln sich wenigstens bis dahin normal. Neben den Störungen in der Bildung der Dotterhaut sind besonders auffällig die Alterationen des Chromatins, welches in verschieden reichliche, unregelmässige Fragmente zerfällt und bei der Richtungskörperbildung sich verschieden ordnet („Pseudotetraster" wie bei Chloralbehandlung); ferner diejenigen der Centrosomen, welche durch ein voluminöseres, von einer Polstrahlung umgebenes Gebilde ersetzt werden.

Nach der Bildung der ersten Teilungsspindel des befruchteten Eies hat die Kälte keine direkten Veränderungen mehr zur Folge. Die Spermatozoen scheinen gegen Kälte ziemlich resistent.

Über schädigende Einwirkungen des **Lichts** auf Pflanzen hat zuerst Pringsheim (164) Angaben gemacht. In Übereinstimmung mit ihm sah Klemm keine für dieselben charakteristischen Veränderungen. Starre, Knotenbildungen, Plasmakonkretionen, Granulierung (besonders im Zellkern) kommen vor, ohne indessen besonders stark ausgeprägt und charakteristisch zu sein. Vom „Wärmetod" unterscheidet sich die durch Belichtung erzeugte Desorganisation dadurch, dass niemals so intensive Massenbewegungen wie durch plötzlichen Temperaturwechsel herbeigeführt werden. Im übrigen „arbeiten aufs Ultramaximum gesteigerte Lichtintensitäten unmittelbar auf Fällungen im Plasma und Erstarrung desselben hin". Vakuolisationen treten nicht auf; Kontraktionen nur bei nachträglich sich einstellendem Tode.

Ogneff (149) giebt an, dass bei längerer Einwirkung elektrischen Bogenlichtes von grosser Intensität und besonderem Reichtum an violetten und ultravioletten Strahlen, die Zellen der Hornhaut (bei Kaninchen, Tauben, Fröschen) nekrosieren. In den fixen Hornhautzellen geht der Nekrose eine amitotische Kernvermehrung voran (während auf kurzdauernde Belichtung mitotische Teilung sich einstellt). Von den übrigen Teilen des Auges werden Linse und Glaskörper gar nicht, nur schwach die Retina betroffen. Temperatureinwirkung glaubt Ogneff für seine Versuche ausgeschlossen zu haben.

Die durch **elektrische Einwirkung** erzeugte Desorganisation von Pflanzenzellen charakterisiert sich nach Klemm durch das Auftreten von Lösungserscheinungen, die zu einem Aufquellen der Protoplasmaschichten und -Stränge und zu einer ausserordentlich starken Vakuolenbildung führen. Die letzteren sind von sehr schwankender Grösse; manchmal ergeben sie vollkommen die von Bütschli beschriebenen, entsprechenden „Schaumstrukturen“ (welche in frischen normalen Pflanzenzellen von Klemm nicht gesehen wurden). Oxydationsvorgänge kommen dabei nicht in Frage; ebenso spielen sich die Veränderungen in gleicher Weise ab, wenn die Zellen chloroformiert werden oder ihnen der O entzogen wird.

Der Zellkern (bei Tradescantia) schwillt fast aufs doppelte seiner ursprünglichen Durchmesser an, wird kreisrund, um dann plötzlich zu kollabieren und unregelmässig zu werden; er nimmt oft bereits Färbung an, wenn der Zellleib noch nicht tingiert erscheint (s. Pfeffer [156]). Der Kern wird also früher getötet, ist gegen elektrische Einflüsse „empfindlicher“ als das „ungeformte“ Protoplasma. „Wir besitzen also in der Elektrizität ein Mittel, kernloses Protoplasma innerhalb der Zelle herzustellen.“

Für tierische Zellen wurde bereits von Kühne angegeben und von Verworn (214, 216) bestätigt, dass der konstante galvanische Strom bei längerer Einwirkung einen von der Anodenseite her beginnenden und je nach Intensität und Dauer der Einwirkung nur über einen Teil oder über das ganze Tier (Aktinosphärium, Myxomyceten, Polystomella, Pelomyxa) fortschreitenden körnigen Zerfall erzeugt. Während bei Aktinosphärium der Zerfall stets von der Anode her beginnt, tritt bei Pelomyxa nur im Moment der Schliessung an der Anode eine Erregung ein, die sich in einer plötzlichen, ruckartigen Kontraktion mit sofort darauf folgenden Zerfall auf der Anodenseite äussert; bei der Öffnung des Stromes hört der Zerfall an der Anodenseite sofort auf, um an der Kathode zu beginnen. Entsprechend der an der Ein- und Austrittsstelle lokalisierten primären Erregung durch den galvanischen Strom lokalisiert sich sonach auch zunächst die durch denselben erzeugte Degeneration.

Der Zerfall selbst geht in der Weise vor sich, dass ausgestreckte Pseudopodien, soweit sie nicht mehr eingezogen wurden, varikös werden und zu Tropfen zerfallen, die Waben bei Aktinosphärium von der Peripherie einwärts platzen und sich entleeren. Bei Amöben hat Verworn neuerdings die für die „kontraktorische Erregung typische“ Trübung und Schrumpfung des Protoplasmas auf eine feinste Vakuolisation (Schaumig- und Wabigwerden) des vorher homogen-hyalinen Protoplasmas zurückgeführt. Sie stellt bei langsamem Absterben also die Vorstufe des körnigen Zerfalls dar.

Für Wechselströme fand Verworn an der Ein- und Austrittsstelle des Stroms (die abwechselnd zur Anode werden) körnigen Zerfall (Aktinosphärium).

Roux (182, 184) beobachtete bei Einwirkung von Wechselströmen auf Froscheier verschiedene morphologische Reaktionen: typisch zum Strom gerichtete und entsprechend an der Zelle lokalisierte Pigmentwanderungen; starke, eventuell bis zur Zerstörung gehende Kontraktion an den Polseiten, besonders stark an der Grenze der veränderten „Polfelder“ gegen den nicht oder in anderer Weise veränderten elektrischen Äquator der Zellen; endlich Durchtritt von Dotter nach aussen durch die Zellrinde, mit resultierender weiterer Verfärbung des Eies. Über das Genauere s. Orig.

Wenn Kühne Amöben durch stärkere Induktionsschläge tötete, so sah er die Kontraktion der Tiere zur Kugelgestalt, welche bereits durch schwächere Induktionsschläge erzielt werden kann, ihr Maximum erreichen; die Kugel platzt plötzlich, und es schiesst aus ihr ein wurstförmiges Gerinnsel hervor, das fast immer den Kern mit sich führt.

Nach allen bisherigen Beobachtungen beruhen die Schädigungen, welche die Elektrizität auf das lebende Protoplasma ausübt, in einer Lockerung der Kohäsion und in der Lösung von Zellbestandteilen (Vakuolisation), letztere wohl direkt durch chemische Änderungen, erstere vielleicht indirekt vermittelt (Engelmann, Klemm, Davenport u. a.). Die in Lösung gehenden Stoffe sind wahrscheinlich nicht kolloidale Bestandteile, da diese nur sehr geringe osmotische Kräfte zu entwickeln vermögen, sondern Salze, die in grösser Menge im Plasma vorhanden sind (Klemm).

Über die schädigenden Einwirkungen wechselnden **Feuchtigkeitsgehaltes** der Umgebung liegen mehr gelegentliche Beobachtungen als speziell darauf gerichtete Untersuchungen vor. Namentlich hat die Diskussion des „Scheintodes“ für die extremsten Grade des Wasserverlustes in dieser Hinsicht eine beträchtliche Anzahl von Thatsachen zu Tage gefördert. Seit langem bekannt ist die Resistenz von Samen und anderen „Dauerformen“ der Pflanzen. Fuligo varians bildet bei „Wassermangel“ Sklerotien, welche fast wachsartige Konsistenz gewinnen, aber nach Monaten und selbst nach Jahren wieder bewegliche Plasmodien erzielen lassen. Das Protoplasma lange aufbewahrter Samen trocknet zu harten Massen ein, die Kerne schrumpfen zu unförmigen Gebilden: trotzdem sind sie jahrelang, in manchen Fällen nach Jahrzehnten wieder durch Wasserzusatz zum Keimen zu bringen (Strasburger, Kochs). Kochs (102) sah angebohrte Samen von Zea mais, Phaseolus und Triticum vulgare, die 8 Tage im Vakuum gehalten worden waren, fast durchweg keimen; ebenso Rettigsamen nach 3 Wochen und länger.

Demoor (41) folgert aus seinen Beobachtungen, dass im Vakuum „die Thätigkeit des Protoplasmas verschwindet, jene des Zellkerns erhalten bleibt“; die Membranbildung (Pflanzenzellen) erfolgt nur, wenn wenigstens noch Reste von Aktivität im Zellleib bestehen. Er fand ausserdem, dass junge Zellen von Tradescantia virginica bei 7—8 cm Hg rasch die Proto-

plasmabewegung sistieren; während in den älteren noch nach 3 Stunden keine Abnormität sich fand. Bei 6—6,5 cm Hg verlöschen in spätestens einer Stunde die Bewegungen in allen Zellen (höchstens noch leichte Ortsveränderungen in sehr grossen Elementen). Sehr lange (bis 24 Stunden) bestehen meist noch leichte Oscillationen (bes. bei 8,5—9,5 cm Druck). Die genannten unteren Grenzen des Druckes sind mit dem Leben verträglich: Wiederzufuhr von Luft bewirkt rasche Wiederherstellung.

Grawitz (67, 67a) hat vor kurzem die entsprechenden, lang und wiederholt angestrittenen, vergessenen und neu entdeckten Austrocknungsphänomene im Tierreich in Erörterung gezogen. Bei vorsichtig gesteigerter Austrocknung können Rotiferen, die Beobachtungsobjekte von Spallanzani (1787), noch nach Erhitzung über 123° wieder erwachen. Schroffe Wärmeschwankungen von —17,6 bis +78° wurden unbeschadet ausgehalten, während die Tiere, über 2 Stunden lang zwischen 80–100°, dabei 30 Minuten bei 100° gehalten, starben. Während im feuchten Zustand alle Tiere bei dauernder Erwärmung auf 50° starben, konnten sie durch Trockenheit im kalten Vakuum überhaupt nicht getötet werden. Bei freiem Luftzutritt ist die Lebensdauer der Animalcula resuscitantia wenigstens einige Monate, für getrocknete Rotiferen wenigstens 11 Jahre, für Anguillula mindestens 28 Jahre.

Es scheint, dass die Widerstandsfähigkeit gegen Austrocknung speziell bei jenen Arten hoch ausgebildet ist, welche auch unter ihren gewöhnlichen Existenzbedingungen leicht der Eintrocknung ausgesetzt sind (Davenport). In manchen Fällen erfolgt während der Austrocknung die Bildung einer Gallert- etc. Hülle (Davis, Hudson), welche die rapide Trocknung oder überhaupt den völligen Verlust des Wassers verhindert; doch reicht diese „Erklärung" sicher nicht für alle Fälle.

Über die Deutung des Zustandes als eines „latenten" oder „potentiellen" Lebens (Anabiose: Preyer) dürfte heute kein Streit mehr bestehen. Man kann denselben auch wohl, wie Davenport will, als „Trockenstarre" (desiccation-rigor) bezeichnen, sofern damit nur ein Sistieren oder stärkste Reduktion der Lebenserscheinungen mit der Möglichkeit der Wiederbelebung gemeint sein soll.

Das ausschlaggebende Moment für seine Herbeiführung scheint die Entziehung des „freien", vielleicht auch des „gebundenen" Wassers zu sein. Möglicherweise könnte der durch Kälte erzeugte „Scheintod" ebenfalls auf eine „Ausschaltung" (durch Krystallisation) des Wassers zurückgeführt werden. Kälte und Wärme als solche, die Druckverminderung und Entgasung im Vakuum scheinen keine spezifische Bedeutung zu haben, da sie stark variieren können. Von Wichtigkeit ist auch hier wieder, dass die Entwässerung graduell, langsam herbeigeführt wird; wahrscheinlich gilt ein Gleiches für die nachträgliche Wasserzufuhr, soweit dieselbe nicht etwa von der Konstitution der betreffenden Körper selbst geregelt wird. Und eine derartige, in der

„Struktur der lebenden Materie" begründete Differenz (man mag hier an die „Micellarstruktur" denken) muss in der That gefordert werden angesichts der Thatsache, dass aus der anscheinend gänzlich deformierten organischen Masse nur durch Wiederzufuhr des entzogenen Wassers direkt „lebende" Gebilde wieder herstellbar sind. Dass für die höheren Organismen Trocknung den Tod herbeiführt, mag man vorläufig mit Davenport auf die durch Entziehung der „Cirkulationsflüssigkeit" gesetzte Asphyxie beziehen. Jedenfalls sind indessen hier, wo eine direkte und relativ schnelle Austrocknung des Ganzen nicht durchführbar erscheint, wo also Reaktions- und Degenerationsvorgänge verschiedener Art einsetzen können, auch spezielle „Anpassungsvorrichtungen an Eintrocknung" im ganzen ausgeschlossen sind, die Verhältnisse für eine einfache Antwort zu wenig übersichtlich. Es lässt sich zur Zeit nicht die Möglichkeit bestreiten, „dass keine notwendige untere Grenze existiert für den Wassergehalt, der in ruhendem Protoplasma vorhanden sein muss, damit es seine Lebensfähigkeit innerhalb einer gewissen Zeit behalte" (Davenport).

Für erhöhten Wassergehalt des Mediums (geringere Konzentration der in demselben enthaltenen Salze) besteht eine für die verschiedenen Arten recht wechselnde, aber für graduelle Änderungen anscheinend zumeist ziemlich ausgiebige Anpassungsfähigkeit. Die älteren Angaben über die für manche Fälle geradezu typisch formändernde Wirkung des Salzgehaltes der Umgebungsflüssigkeit (Kühne, Czerny, Zacharias u. a.) sind durch die Versuche von Gruber (70) und Verworn (214) neuerlich bestätigt und erweitert worden. Gruber vermochte aus der marinen Form von Actinophrys Sol (mit dichtem, körnigem, vakuolenfreiem Protoplasma) Süsswasserformen (mit vakuolenreichem Protoplasma) zu züchten und umgekehrt. Ebenso wird Amoeba crystalligera, welche im Meerwasser einen dichten Zellleib zeigt, im Süsswasser vakuolisiert. Kofoid (103) sah bei marinen Gastropoden die für manche Süsswasserpulmonaten charakteristische kontraktile Furchungsvakuole auftreten, bei diesen in schwachen Salzlösungen bis auf die Hälfte reduziert werden. Kühne, und ebenso Czerny (35) fanden, dass Amöben in 1—2 % NaCl-Lösung zu einer kugeligen Masse zusammenschrumpfen, um in reinem Wasser wieder zu schwellen. Verworn (214) sah an „Amoeba limax" bei ganz schwacher Alkalisierung des Wassers erst kugelige Kontraktion, nach 10 – 20 Minuten allmähliche Ausbildung der Formen von „Amoeba radiosa" (reichliche strahlige, dünne, stachelförmige Fortsätze), welche in alkalisiertem Wasser wenigstens drei Stunden (Beobachtungsdauer) erhalten blieben, während die Tiere in gewöhnlichem Wasser nach 1/2 Stunde wieder die Limax-Form angenommen hatten. Säuren bewirkten nur anhaltende kugelige Kontraktion. Bekannt sind die Untersuchungen Hamburgers (73) über die prompte Reaktion der Erythrocyten auf Konzentrationsänderungen, welche ihn zur Aufstellung einer 0,9 % physiologischen Salzlösung für rote Säuge-

tierblutkörperchen und zur ausgiebigen Verwendung derselben als „osmotischen Indikators" führten.

Derartige, z. T. ganz excessive reparable Formänderungen bezw. „Formanpassungen", werden für die Deutung pathologischer Wirkungen der Salzdichte des Mediums wohl berücksichtigt werden müssen. Obwohl es seit langem bekannt ist, dass sowohl Seetiere in Süsswasser als Süsswassertiere in Salzlösungen, namentlich bei plötzlichem Transport, vielfach zu Grunde gehen (die Differenzen werden namentlich durch schützende Kutikularbildungen etc. bedingt), so sind doch die Untersuchungen zumeist auf die Herstellung konzentrierterer Medien gerichtet gewesen, für welche vielfach die spezifischen Salzwirkungen in Frage kommen. Die Turgorzunahme in Pflanzenzellen, welche innerhalb gewisser Grenzen der Herabsetzung des osmotischen Äquivalents der Umgebung proportional scheint, kann innerhalb ziemlich weiter Grade wieder rückgängig werden.

J. Loeb (118) untersuchte die Regeneration von Tubularia-Stücken in Meerwasser, ferner in Meerwasser, das zu 33⅓ % mit destilliertem Wasser versetzt war, und in solchem, das auf ¾ seines Volumens eingedampft wurde. In letzterem erfolgte die Regeneration am langsamsten, am schnellsten in verdünntem Meerwasser. Dieselbe ist sonach abhängig von der Menge Wasser, welche ins Innere der Gewebe eindringt. Für die speziellere Deutung, welche Loeb seinen Versuchen im Anschluss an die Sachssche Lehre der organbildenden Stoffe und die osmotischen Erscheinungen in Pflanzenzellen giebt, muss aufs Original verwiesen werden.

E. Botkin (23) hat in Untersuchungen, welche an weissen Blutkörpern teils bei erhöhter, teils bei Zimmertemperatur angestellt wurden, ausgeprägte Quellungs- und Lösungsvorgänge an denselben beobachtet, die vielleicht auch im strömenden Blute vorkommen. Ein beträchtlicher Teil der sog. „grossen Lymphocyten" stellt solche „Lösungsformen" dar, wie schon Löwit es vermutet hatte. Botkin betrachtet alle Formen von grossen Lymphocyten und einkernigen Leukocyten, bei welchen Protoplasma und Kern schwach färbbar sind, der Kern schwächer als der Zellleib sich tingiert oder Verklumpung zeigt, als Auflösungsformen. Dieselben ähneln sehr den grossen Zellen im Blute Leukämischer etc.

Granulierte Leukocyten, grosse und kleine uninukleäre Zellen, verfallen in gleicher Weise der Auflösung. Zwischen Lymphocyten und ein- sowie vielkernigen Leukocyten bestehen Differenzen; namentlich bleibt bei diesen der Kern stets scharf vom Zellleib unterscheidbar. Die „Lösung" selber hält Botkin für eine postmortale Erscheinung (?), da sich im normalen Blute die Blutzellen nicht lösen.

Für die oft konstatierte giftige Einwirkung destillierten Wassers wird eine Prüfung der „oligodynamischen Wirkungen" (Nägeli [142]) der darin enthaltenen Spuren von giftigen Salzen nötig sein. Wir werden über die wichtigen

Nägelischen Untersuchungen und die daran sich anschliessenden Israels später berichten.

Nach den bisherigen Ergebnissen scheint es, dass für die „Cirkulation der Salze“ die Austauschwerte innerhalb der „physiologischen Grenzen“ ziemlich proportional den osmotischen Unterschieden laufen. Erinnert mag hier werden an die bekannte physiologische Thatsache, dass die Gewebe des Organismus ein Minimum des Salzbestandes hartnäckig festhalten; über die event. Art der „spezifisch vitalen“ Regulation bestehen keine Angaben. Die neueren Untersuchungen von Cohnstein, Starling u. a. über Lymphcirkulation scheinen gleichfalls für eine relativ einfache Regelung derselben durch die Kombination von Filtration und Osmose zu sprechen.

Für die Pathologie der durch **chemische Reize** gesetzten Zelländerungen wäre es von grossem Werte, wenn anstatt der nach empirischen Regeln immer wiederholten allgemeinen Einteilung ein „natürliches System“, etwa das Loewsche zur Durchprüfung in grösseren Versuchsreihen Verwendung fände. Für die Zwecke des Referats genügt allerdings — vorläufig — das gebräuchliche Schema nach den chemischen Körpern, statt nach „Wirkungsarten.“

Am übersichtlichsten giebt sich die Darstellung der Versuchsergebnisse von Klemm, von denen wir deshalb auch hier wieder ausgehen. Nach Klemm bewirken organische und unorganische **Säuren** eine auf Fällungen im Protoplasma hindeutende Granulation und eine ohne jede, oder doch ohne erhebliche Kontraktion erfolgende Erstarrung, eine Fixierung der Ausgestaltung: körnige Ausscheidungen, an welche das anströmende Plasma sich anballt. Regelmässig erfolgt bei konzentrierter Anwendung Platzen der Zellen, bei jungen Zellen an der Spitze, wo das Wachstum der Membran stattfindet. Am Kerne tritt das vorhandene „granulöse Aussehen“ noch mehr hervor; der Umfang verändert sich kaum, die Umrisse bleiben scharf.

Verworn giebt an, dass bei Anwendung mässiger chemischer Reizung durch Säuren, ebenso wie durch Alkalien, Chloroform etc. zunächst hochgradige kontraktorische Erregung, kugelige Zusammenziehung erfolgt (Pelomyxa), welche erst allmählich bei andauerndem Reize durch einen von der Peripherie her vordringenden körnigen Zerfall abgelöst wird. Wirkt der chemische Reiz gleich von vorneherein in grösserer Intensität auf den in Ruhe befindlichen Körper, so entwickelt sich ein „Erregungsstadium“ überhaupt nicht, sondern der Körper zerfällt sofort körnig in seiner augenblicklichen Form. (Ebenso bewirken bei Aktinosphärium schwache galvanische Ströme zunächst kontraktorische Erregung an der Anodenseite mit Einziehung der Pseudopodien; starke Ströme haben sofortigen Zerfall von der Anodenseite her zur Folge.)

CO_2 bewirkt nach Demoor in Tradescantiahaaren sehr rasch Stillstand der Bewegungen, später Vakuolenbildung im Zellleib. Noch 30 Minuten nach dem Auftreten intensiver Vakuolisation liessen sich Kernteilungen innerhalb der Zelle weiter verfolgen vom Spirem bis zum Dispirem. Nach 120 Minuten und länger sind die Zellen noch wiederbelebungsfähig. In Leukocyten erzeugt CO_2 zunächst durch einige Minuten schnellere und stärkere amöboide Bewegungen, dann sehr rasche Immobilisation, bei stark körnigem Aussehen; schon nach 2—3 Stunden sind die Leukocyten häufig getötet (Demoor [l. c.]).

(Hier seien gleich die Angaben Demoors über CO-Wirkung angefügt. Dasselbe ruft an Leukocyten zunächst starke Excitation hervor. Meist sondert das Hyaloplasma eine ganze Reihe von völlig hyalinen Fragmenten ab; im übrigen vakuolisiert sich das Protoplasma sehr stark. Abtötung in 20 bis 60 Minuten. Leukocyten, die nach dieser Zeit noch leben, sind, wenn auch stark vakuolisiert und deformiert, durch O-Zufuhr leicht wieder herzustellen. Die abgetöteten weissen Blutkörperchen sind bald rund, bald unregelmässig geformt; das vakuolisierte Protoplasma ist stark lichtbrechend, oft ist es ganz oder nahezu in Körner zerfallen. Reines CO wirkt ebenso wie 1 CO:9 bezw. 20 Teilen Luft).

Eine seltsame Wirkung der Borsäure hat Roux beschrieben und neuerdings wieder erwähnt (185, S. 288). An Eiern, die mit Borsäure abgespült worden waren, trat graue Verfärbung der Zellen der Medullarfurche und Desquamation derselben ein bei zunächst normal erhaltenem übrigen Ektoderm. Diese spezifische zerstörende Wirkung auf eine ganze Organanlage konnte zur Ausschaltung des Neuralrohres allerdings nicht benutzt werden, da innerhalb der geschlossenen Furche sich eine neue Medullarwand bildete (über die entstandenen Missbildungen s. l. c. S. 887 Anm.).

Alkalien erzeugen nach Klemm eine abnorme Lösung von Bestandteilen des Protoplasmas: als Folge davon Bildung von Vakuolen und Schäumen, die vorher nicht sichtbar waren. Vakuolenbildung muss entweder auf Lösung von vorher unlöslichen Stoffen oder auf Änderung der Imbibitionsfähigkeit des Protoplasmas, Auspressung von Flüssigkeit in demselben, „Entmischung", zurückgeführt werden. Im ersteren Fall würde es sich also handeln um Wasserattraktion von Einschlüssen im Protoplasma, das sich übrigens „passiv" verhielte, im letzteren Falle um „aktive" Beteiligung desselben: Wasserauspressung (welche z. B. bei der Gerinnung des Plasmas infolge herabgesetzter Wasseraufnahmefähigkeit der geronnenen Körper zur Bildung plötzlich entstehender und zunächst nicht weiter vergrösserter Vakuolen führt). Klemm kommt zu der Folgerung, dass bei Alkalieinwirkung die Vakuolen sich wahrscheinlich nicht als „Expulsions"-, sondern als „Solutionsvakuolen" bilden. Er vermutet, dass „im Plasma bereits fein verteilte (allerdings nicht mikroskopisch nachweisbare) Körper infolge der Einwirkung basischer Stoffe stark

osmotische Verbindungen eingehen — ob die zugeführten Basen dabei selbst gebunden werden, bleibe dahingestellt — und dadurch je nach der Menge, in der die einzelnen Stoffteilchen sich vorfinden, einen Schaum aus mehr oder weniger grossen Waben bilden.“ Die Vakuolenbildung ist auch hier ein Phänomen, welches nicht unter allen Umständen den Tod der Zellen nach sich zieht. Kontraktionen fanden sich bei Basenwirkung häufiger als bei Säuren, aber auch hier nur bei langsamem Absterben.

Im übrigen ist seit langem die quellende Wirkung der Mineralbasen bekannt, welche wohl teilweise als eine rein osmotische, teilweise als eine Folge chemischer Umwandlung der Eiweisskörper (Alkalialbuminatbildung) aufzufassen ist.

Ammoniak ruft in 1 % Lösung in den Haarzellen von Tradescantia starke Erregung und unregelmässige Bewegungen, Vakuolisation, teilweise Koagulation hervor. Nach einiger Zeit tritt Ruhe ein, alle Körner des Zellleibs sind alsdann um den Kern angesammelt. Auswaschung bewirkt Wiederherstellung. NH_3 erzeugt also nach primärer lebhafter Erregung „allmähliche Anästhesie der lebenden Substanz“ (Demoor). Die mitotischen Teilungen laufen trotz der lebhaften Hin- und Herbewegung des Kerns im Zellleib regelmässig ab; eine Zellwandbildung bleibt aus. Bokorny und Loew (124) haben bei Einwirkung von NH_3 und andern Basen die Bildung von Körnern im Zellleib beobachtet, welche sich intensiv mit Silberlösungen schwärzen. Dabei scheinen indessen die normalen Lebensthätigkeiten der Zelle keine besondere Änderung zu erfahren.

Für **Metallsalze** konnte Klemm im wesentlichen nur „fixierende“ Wirkung darthun. O. Hertwig (85) hat an dem auf Änderungen des Salzgehaltes seines Mediums sehr ausgesprochen reagierenden Froschei Untersuchungen über die Einwirkung verschieden konzentrierter Kochsalzlösungen auf die Entwickelung angestellt. Je ein Satz Eier (von Rana fusca und ebenso von Rana esculenta) wurden etwa 1/4 Stunde nach der Befruchtung auf Salzlösungen von 0,6 — 0,7 — 0,8 — 0,9 — 1,0 % verteilt. Letztere Lösung sistiert für Rana esculenta die Entwickelung nach wenigen Stunden, noch vor der Durchschnürung der beiden ersten Furchen. In 0,9 % Lösung begann die Segmentation, hielt aber am 2. Tage ein. In 0,8 % Lösung entwickelten sich die Eier bis zur Blastula (3. Tag), in 0,7 % bis zum Beginn der Gastrulation (4. Tag). Rana fusca gelangte in 0,9—1 % Lösung bis zur Gastrulation.

In den stark konzentrierten Lösungen entstanden in allen untersuchten Fällen keine Missbildungen, sondern einfache Verzögerung, alsdann Stillstand der Entwickelung. Das Salz hat eine Herabsetzung der Vitalität des Eies bewirkt, welche in geradem Verhältnis zu seiner Konzentration stand. Ferner setzte, wenn die Segmentation des Protoplasmas stillestand, jene der Kerne sich noch eine Zeitlang fort (zwei- und vierkernige Elemente). Die ver-

schiedenen Teile des Eies sind ausserdem für die Salzwirkung verschieden empfindlich: die untere Hemisphäre wird zuerst geschädigt (geringere Vitalität des von wenig aktivem Protoplasma durchsetzten Dotters). Infolge dessen hat die Einwirkung steigender Konzentrationen der Salzlösung denselben Effekt, wie ihn eine relative graduelle Zunahme des Dottergehalts, eine Umwandlung des Eies in ein meroblastisches haben würde. Die vegetative Hemisphäre ist oft noch kaum in einige grobe Kugeln zerlegt, wenn die Zellen der oberen Hemisphäre eine Art von Keimscheibe bilden, die der Selachierkeimscheibe analog ist und sich, namentlich in ihrem Rande, entsprechend verhält (Rana fusca bei 0,8 %).

In schwächer konzentrierten Lösungen (0,6 %) geht die Entwickelung weiter, führt aber zur Bildung von Monstrositäten: ein Beweis dafür, dass eine sehr geringe chemische Änderung in der Umgebung durch die ungleiche Art, in welcher sie die Entwickelung der verschiedenen Organe verzögert, wirklich Missbildungen zu erzeugen vermag.

Hier seien auch die Untersuchungen Uhlmanns (211) über die morphologische Wirkung einiger Stoffe auf die weissen Blutkörperchen angeführt, welche wegen der ziemlich charakteristischen Differenzen in der Wirkung einzelner Stoffe zu weiterer Prüfung auffordern. Derselbe giebt auch an der Hand einer historischen Skizze eine Zusammenfassung der an Leukocyten unter Einwirkung verschiedener Agentien erzeugten Veränderungen:

Verkleinerung, Rundwerden der Zellen, Trübung (Körnung) des Protoplasmas: bei Behandlung mit Chinin, Eucalyptol, Salicylsäure, Ozon, schwachen elektrischen Schlägen, sowie in wasserärmerem Blutplasma; Vergrösserung der Zellen, Aufhellung bezw. Abnahme der Granulation des Protoplasmas in Wasser, wasserreichem Blutplasma, Harn und Peptonlösung, sowie bei der Einwirkung von Essigsäure, As_2O_3 und stärkeren elektrischen Schlägen; bei den drei letzteren Agentien ausserdem ein Austreten von kleinen Tropfen oder Bläschen aus dem Zellleibe. Auflösung bezw. vollständiges Verschwinden bei Einwirkung von KOH, KONa, Harn, Peptonlösung, starken elektrischen Schlägen. — Von Veränderungen des Kerns wurden angegeben: deutliches Vortreten desselben (Salicylsäure, Essigsäure, Wasser, wasserreiches Blutplasma); Undeutlich- bis Unsichtbarwerden (konzentriertes Blutplasma); Zerfall in stark färbbare Körner (Pepton).

Uhlmann selbst untersuchte die chemotaktischen und schädigenden Wirkungen von 0,6 % NaCl, 1 % Karbolsäure, 0,01 % Sublimat, 1 % und 5 % $AgNO_3$, Terpentinöl, Glycerin, 1 % KOH. (Einbringung von kapillar imbibierten Glimmerplättchen in die vordere Augenkammer von Kaninchen). Im Cytoplasma fand sich: Verfettung[1]) ($HgCl_2$, C_6H_5OH, $AgNO_3$);

[1]) „Sicher ist das Fett in den fraglichen Zellen in loco entstanden und nicht etwa resorbiert.“ Eine konkrete Begründung ist nicht gegeben.

blasige Auftreibung ($HgCl_2$, C_6H_5OH, $AgNO_3$, Terpentinöl, besonders bei letzteren beiden; eventuell mit Verfettung kombiniert); Auseinanderfliessen des ganzen Zellleibs in die Länge und Breite, teilweise wirkliche Berstungen, in allen Präparaten vereinzelt; Verkleinerung, mit Zerfall in ein oder mehrere rundliche Stücke, zugleich mit Kernfragmentation ($AgNO_3$ 5%, Glycerin; besonders bei $HgCl_2$, für dieses geradezu charakteristisch).

An den Kernen beobachtete Uhlmann ein Undeutlich- und Unregelmässigwerden des Kontours (NaCl, Glycerin) mit zunehmender Abblassung der Kerne (teils „Zeichen beginnenden Kernzerfalles — Nekrose —, teils Ausdruck postmortaler Auflösung des Chromatins"); im übrigen Vergrösserung zu gleichmässig grossen Kugeln, oder zu verzerrten, schleifen-, rosettenförmigen Gebilden ($HgCl_2$, C_6H_5OH, $AgNO_3$ an isoliert liegenden Zellen) — und Verkleinerung bezw. Zerfall in mehrere unregelmässige, meist gut färbbare Stücke (charakteristisch für längere $HgCl_2$-Wirkung; auch vereinzelt bei 5% $AgNO_3$). Inwieweit speziell auch für die Vergrösserung der Kerne postmortale Veränderungen in Betracht kommen, lässt Uhlmann unentschieden.

Wie man sieht, stimmen die hinsichtlich der Leukocytendesorganisation gemachten Angaben in mehreren Richtungen zu den früher angeführten von Klemm (Metallsalze, Alkalien, Desorganisation durch Elektrizität), Botkin u. A., während in anderen Punkten die Angaben eine Vergleichung nicht direkt zulassen. Eine experimentelle Analyse der Formen auf ihre Entstehung durch „plötzliche Abtötung", „Schreckwirkung", „Nekrobiose im engeren Sinne" scheint nach den vorhandenen Angaben ziemlich aussichtsvoll.

Wir führen im Anschluss an die besprochenen Hauptrepräsentanten der primär stärkere Veränderungen des Zellleibs setzenden „Gifte" aus der grossen Reihe der übrigen schädigend wirkenden Stoffe promiscue noch einige an, die für unsere Zwecke von Interesse sind.

H_2O_2 (als Repräsentant der „Oxydationsmittel") ist nach Paneth (151) für Infusorien und Algen ein sehr kräftiges Gift. In den von Klemm untersuchten Pflanzenzellen führte es erst nach längerer Zeit zum Tode, ohne oder mit sehr geringer Kontraktion; das Protoplasma des Zellleibs wie des Kerns erschien als ein Knäuelwerk hauptsächlich längsverlaufender, teils freier, teils netzförmig verbundener feiner Fäden, deren Auftreten direkt beobachtet werden konnte.

Bei Wasserstoffeinwirkung sah Kühne Amöben innerhalb 94 Minuten z. T. zur Kugelform kontrahiert, z. T. regungslos bei anscheinend unveränderter Form. (Ähnlich bei Aktinophrys, Myxomycetenplasmodien, Tradescantia.) Demoor sah bei Tradescantia in den ersten Augenblicken leichte Beschleunigung der Bewegungen, dann, unter starker Körnung des

Protoplasmas, Einstellung der Bewegungen (15—40 Minuten). In älteren Zellen sind die Körnungen stärker lichtbrechend, grösser als in jungen, und sammeln sich um den Kern an. Nach Aufhören der H_2-Durchströmung rasche Wiederherstellung der Bewegungen und des Zellaussehens. Mitosen laufen auch bei völliger Ruhigstellung des Zelleibprotoplasmas ungestört und ohne Verzögerung zu Ende; nur die Zellwandbildung unterbleibt, wenn nicht Luft zugeführt wird. — Leukocyten kontrahieren sich sofort kugelig bei H_2-Zuströmung in ihrem Körnerplasma, während das Hyaloplasma noch längere Zeit Fortsätze bildet; diese bleiben absolut hyalin und können sich mehrfach teilen, ohne jedoch Lokomotion des Leukocyten herbeizuführen. Nach etwa 1 Stunde hören auch diese Bewegungen auf; doch kann selbst nach 24 Stunden durch O-Zufuhr völlige Wiederherstellung der Leukocyten erfolgen.

Phenol wirkt nach Loew wahrscheinlich durch Bildung unlöslicher Verbindungen. Klemm sah (bei Momordica) schon bei Anwendung dünner Lösungen Knötchen in Fäden und Wandbelag entstehen, welche letzteren gleichzeitig ziemlich zahlreiche kleine Vakuolen erhalten; die Strömung dauert dabei gewöhnlich noch lange fort. Schliesslich beginnen die Umrisse des Protoplasmas zu verblassen, indem gleichzeitig die Mikrosomen zu kleinen Kränzen sich um die Vakuolen ordnen. Schon in diesem Stadium sind die Zellen nicht mehr des Wiederauflebens fähig. Schliesslich bilden sich nach dem Platzen der Vakuolen Ketten von Körnchen, die zu dendritischen Gebilden zusammenstossen, manchmal auch mehr Knäuel darstellen. Ausserdem waren zahlreiche, wimmelnde, stärker lichtbrechende Körnchen im Zellraum zu beobachten (von Loew für Spirogyra beschrieben). Die Reste des Protoplasmawandbelags scheinen sich gänzlich zu lösen. „Der Kern, stark angeschwollen, erscheint granulös[1]), die Leukoplasten sind unverändert und scheinen meist als Ansatzstellen der Körnchenketten zu dienen. Kontraktion des Protoplasmas tritt nicht ein."

Bei seinen Untersuchungen über die Anilinfarbstoffe fand Pfeffer (156), dass charakteristische Desorganisationserscheinungen nur von solchen Farbstoffen verursacht werden, die hauptsächlich vom Protoplasma gespeichert werden und nicht bloss durch dasselbe in den Zellsaftraum wandern. Die schon bei sehr geringen Konzentrationen auftretenden Desorganisationen bestehen in einer Absonderung von Plasmaballen, die den Farbstoff in noch höherem Grade speichern, als das übrige Cytoplasma, und bald in den Zellsaft ausgestossen werden. In vielen Fällen scheint der speichernde Stoff Gerbsäure oder ein verwandter chemischer Körper zu sein. Im lebendigen Protoplasma wurde eine Speicherung in Zellkern und Chromatophoren nicht beobachtet, im Cytoplasma färbten sich nur einzelne Teile (Mikrosomen, Grana, Vakuolen); bei Schädigung der Zelle wird

[1]) Siehe auch Reinke (175).

der Kern färbbar. Aufnahme und Speicherung der Anilinfarben treten in gleicher Weise auch in der vorübergehend gelähmten Zelle (O-Entziehung, Chloroform etc.), wie in der absterbenden und, für die Hautschicht, auch zunächst noch in der toten Zelle ein.

Chloroform (und Ähnliches gilt für Paraldehyd) bewirkt nach Demoor an Tradescantia-Haar-Zellen zunächst Beschleunigung der Protoplasmabewegungen, Auftreten grober Körner, starke Vakuolisation; alsdann nach 2—5 Minuten allmählich fortschreitende Immobilisation des Protoplasmas bis zur völligen Ruhe. Ein entsprechendes Verhalten: primäre Erregung mit folgender Lähmung, zeigen auch die Leukocyten. Zunächst lebhafte Bewegung, besonders des Hyaloplasmas (teilweise Ablösung von rundlichen Stücken desselben); alsdann zunehmende Aufhellung des Leukozyten (Lösung der Körner?), der schliesslich sehr hell und hyalin bleibt. Bei beiden Zellarten lässt sich nach ziemlich langer Einwirkungsdauer des Chloroforms (30 Minuten bis 2 Stunden bei Tradecantia) durch Auswaschen das Leben wieder herstellen.

Ähnlich wirkt Chloralhydrat. Die Erscheinungen, welche O. und R. Hertwig (86) im Seeigelei durch seine Einwirkung erzeugten, seien hier nur angeführt: Lähmung von Eiern und Spermatozoen, insbesondere auch Herabsetzung der Teilungsfähigkeit des Eies, Unterdrückung der Strahlungserscheinungen (Ähnliches bewirken auch Erwärmung, Chininbehandlung und andere Schädigungen des Eies).

Veratrin, Atropin und Kokaïn entfalten auf die Protozoen ziemlich ähnliche Wirkungen.

Rossbach (179) fand bei Atropin- und Veratrinvergiftung von ciliaten Infusorien eine primäre, eigentümlich rotierende Bewegung, weiter Wasserimbibition und Vakuolisation des Protoplasmas; endlich Aufhören der Kontraktionen der kontraktilen Vakuole, und kurz darauf der Protoplasmabewegungen. Kokaïn (Litt. s. bei Davenport S. 49) erzeugt zuerst vorübergehende heftige Erregung mit folgender Lähmung. Auch hier erfolgt starke Vakuolisation, „weil" die Thätigkeit der kontraktilen Vakuole aufhört. Vakuolisation wird auch von Strychnin hervorgerufen. Curare erzeugt kugelige Kontraktion (Amöben), die sich durch Auswaschen wieder beseitigen lässt. Chinin bewirkt ursprünglich Lähmung, Zusammenziehung des Protoplasmas, dann Auflösung desselben.

Wenden wir uns nunmehr zu einer vorläufigen Erörterung der vorstehend aufgeführten Angaben über die primären und nächstanschliessenden Schädigungen von Zellen durch äussere Einwirkungen, so ergeben sich hier zunächst ein paar Gesichtspunkte allgemeiner Art. Die besondere Form der Veränderungen, welche durch ein physikalisches oder chemisches Agens in der Zelle im be-

sonderen Fall erzeugt werden, hängt für alle Einwirkungen intensiver Art, insbesondere also für den raschen und momentanen Zelltod, in ziemlich weitem Umfange von den speziellen Eigenschaften des untersuchten Agens ab, genauer von dessen (chemischen bezw. physikalischen) Relationen zu den chemischen Körpern und dem physikalischen Bau des „Protoplasmas“ [1]). Damit ergiebt sich als selbstverständliche weitere Folgerung die von uns a. a. Orte bereits belegte Auffassung, dass die direkten Nekrosen formale Unterschiede je nach der Art der Noxe, welche sie erzeugte, aufweisen müssen: soferne eben die äussere Einwirkung mit dem Protoplasma eine für jene charakteristische nachweisbare Reaktion giebt; sei es, dass diese spezifische Reaktion sich über das Zellganze, sei es, dass sie nur über Kern, Zellleib oder Teile derselben sich erstrecke. (S. dazu Klebs, Allg. Path. II, 1889, S. 10 ff. u. Erg. d. allg. path. Morph. Phys. I, S. 139 ff.) Wir kommen auf diese Verhältnisse gleich im genaueren zurück.

Im Gegensatze zu diesen primär tötenden oder eingreifende Änderungen setzenden äusseren Einwirkungen lassen sich viele Grade und Arten von solchen unterscheiden, welche, sei es durch eine mehr allmähliche Änderung des „Mediums“, sei es durch Lokalisierung ihres Angriffes auf einzelne Teile der Zelle, eine allmähliche und zunächst weniger tiefgehende Schädigung der Zelle bedingen (langsames „Absterben“, „Erkrankung“ der Zelle). Die äussere Noxe verhält sich alsdann als „Auslösungsursache“ für eine mehr oder weniger lange Reihe von physiopathologischen Reaktionsvorgängen in der Zelle, die je nachdem zur gänzlichen oder teilweisen Wiederherstellung des Status quo ante, zu neuen Bildungen oder zum allmählichen Absterben führen. Ohne dass gegen die Einwirkungen ersterer Art eine scharfe Grenze gesetzt werden könnte, ist es doch einleuchtend, dass in diesen Fällen die besondere Art der Reaktion in viel ausgiebigerem Masse von der Konstitution des lebenden Protoplasmas abhängen muss als in den erstgenannten Beispielen. Insoweit diese „vitalen Reaktionen“ gleichmässige, typische sind, wird in diesen Prozessen eine „gleiche“ oder ähnliche Reaktion der Zelle auf die verschiedensten äusseren Einwirkungen stattfinden müssen, Absterben und Nekrose werden keine für die Noxe spezifische Form zeigen. Die „physiologischen Absterbeerscheinungen“ (namentlich innerhalb der relativ konstanten Medien des lebenden Körpers), der „physiologische Tod“ im allgemeinen werden derartige Gemeinsamkeiten aufweisen lassen.

Es bleibt aber daneben die Möglichkeit, dass auch diese intracellularen Reaktionen auf Eingriffe verschiedener Art verschiedene Folgen von

[1]) Wir gebrauchen hier wieder den Ausdruck ausschliesslich im Sinne H. v. Mohls, = lebende Substanz des Zellkerns wie des Zelleibs, während wir oben teilweise im Anschlusse an die Ausdrucksweise der Botaniker denselben = Zelleib anwandten. Siehe dazu auch: v. Bambecke.

Erscheinungen zeigen, welche eventuell wieder auf die Art der Noxe einen Rückschluss zulassen. Genauer gesagt, wird es sich hierbei handeln können um charakteristische und typische „physiologische Reaktionen“ auf bestimmte Arten von Eingriffen, die auch in der pathologischen Veränderung gesteigert oder herabgesetzt, im wesentlichen aber in der gewohnten Folge ablaufen (Pathologie der „vitalen Reaktionen“ als Pendant der „chemischen und physikalischen“ Reaktionen im obigen Sinne). Falls für die verschiedenen Arten von Cytotaxis und Cytotropismus derartig konstante und dabei spezifisch verschiedene Reihen von intracellularen Änderungen als Grundlage der physiologischen Gesamterscheinung nachgewiesen werden könnten, würde sich hier z. B. der Physiopathologie der Tropismen eine pathologische Morphologie derselben anschliessen können. Diese Möglichkeit, so schwach sie vorläufig erscheinen mag, würde davon abhängen, ob für die einzelnen Arten der Reize spezifische Gesamtveränderungen der Zelle (z. B. in Flüssigkeits- und Salzgehalt) oder spezifische Angriffspunkte derselben innerhalb der Zelle existieren. Dass die letztere Annahme in manchen Fällen als zutreffend bereits erwiesen ist, soll unten ausgeführt werden.

Der „lokalisierte pathologische Reiz“, mit lokalisierter Schädigung oder Tötung von Zellteilen kann sonach zu spezifischen Reaktionen führen, sei es, dass er „zufällig“ Zellteile betraf, deren Ausschaltung oder pathologisch veränderte Funktion charakteristische Folgeerscheinungen in bestimmten Teilen oder im ganzen des übrigen Zellleibs hervorrufen[1]), sei es, dass er zuerst auf spezifisch disponierte Zellteile wirkte[2]), welche derartige komplexe Reaktionen durch ihre Veränderungen auslösen. Hierher gehören alle Versuche der mechanischen oder chemischen etc. Ausschaltung von Zellteilen, welche für die Physiologie der Zelle schon reiche Ergebnisse geliefert haben.

Bei jeglicher Untersuchung der durch äussere Einwirkungen gesetzten pathologischen Zustände der Zelle erwächst daraus die Aufgabe, für die primäre Wirkung, die stets als eine einfache chemische oder physikalische Reaktion zwischen Art und Grad der Noxe und Beschaffenheit des oder der erst betroffenen Teile des Protoplasmas aufzufassen ist, unterscheidende Merkmale zu suchen gegenüber den sekundären Wandlungen der Zelle, sei es dass dieselben vitale[3]) (i. e. in ihrer speziellen Form von

---

[1]) Vergl. hiezu die Annahme von C. Weigert über die Auslösung progressiver Reaktionen im Metazoen-Organismus (219).

[2]) Analog den „Nerven-“, „Muskel-“ etc. Giften der Vielzelligen.

[3]) Wir brauchen hier wohl kaum anzumerken, dass wir die „vitalen“ Reaktionen nur als geschlossene Formen- und Vorgangskomplexe den „physikalischen und chemischen Reaktionen“ gegenüberstellen: nicht etwa in dem Sinne, als ob nicht eine erschöpfende Betrachtung der ersteren nach den Gesichtspunkten der Chemie und Physik möglich wäre.

der besonderen Struktur des lebenden Protoplasmas bedingte) oder sekundär durch „Vordringen“ der Noxe oder „postmortale“ Veränderungen des Ganzen oder der Teile bewirkte „chemische und physikalische Reaktionen“ im engeren Sinne sind. In vielen Fällen wird sich diese Forderung dahin spezialisieren lassen, den Angriffspunkt der Noxe festzustellen und für die entstandenen weiteren Veränderungen deren direkte oder indirekte Beziehung zu der Veränderung des erstbetroffenen Zellteils, Zellorgans, Zellbestandteils (Salze, Wasser etc.) darzuthun[1]).

Die besondere Schwierigkeit einer derartigen Analyse der Desorganisationsvorgänge liegt in dem Umstande, dass sowohl die normal sich abspielenden Lebensvorgänge innerhalb der Zelle, mehr weniger alteriert, neben den Bildern der von der Schädigung her ausgelösten reaktiven und degenerativen Prozesse, diese modifizierend oder einfach nebenherlaufend, fortbestehen können — als auch darin, dass gewöhnlich eine genaue Trennung der von irgend einer Stelle her induzierten Vorgänge degenerativer und regenerativer Art nur schwierig oder gar nicht auszuführen ist. Oft „erlischt das Leben nur stückweise innerhalb der Zelle, einzelne Teile werden verloren gegeben, das Lebendige sondert sich von dem Toten ab, selbst wieder mehr oder weniger zahlreiche kleine, zellenartige Blasen bildend, die oft noch geraume Zeit den Zerfall der Zelle als eines Ganzen überdauern“ (Klemm für das langsame Absterben der Pflanzenzellen). „Wodurch der Tod der Zelle auch herbeigeführt werden mag, er beruht zuletzt immer auf molekularen Veränderungen in dem geschlossenen Bewegungssystem, das wir im Protoplasmakörper vor uns haben. Was wir sehen können, sind nur die letzten groben Äusserungen der Vorgänge, die das Bewegungssystem in Unordnung brachten dadurch, dass sie die labilen Gleichgewichtszustände in stabile überführten“ (Klemm).

Kehren wir nach diesen vorläufigen theoretischen Auseinandersetzungen zu dem Kapitel der **„direkten Abtötung“** von Zellen zurück.

Dieselbe zeigt nach Klemm (welchem auch die übrigen Beobachtungen aus neuerer Zeit nicht widersprechen) anscheinend niemals eine Kontraktion, noch auch andere beträchtliche „Konfigurationsänderungen“ (Knoten- und Ballenbildungen, Absonderung von Protoplasmaportionen etc.). Diese sind vielmehr als Zeichen eines mehr weniger langsamen „Absterbens“ zu betrachten.

Die sichtbaren Strukturveränderungen im Protoplasma sind (bei Pflanzenzellen) von dreierlei Art (Klemm):

1. Ausscheidungen — Fällungen: meist körniger Gebilde, daher vermehrtes granuliertes Aussehen (typische Wirkung von Säuren; ferner bei Abtötung durch extreme Temperaturen).

---

[1]) Man vergleiche hier die Gedankengänge, welche Roux zur Unterscheidung von „Selbst-“ und „abhängiger Differenzierung“ für die Betrachtung der Entwickelungsvorgänge geführt haben (z. B. Einl. z. Arch. f. Entw.-Mechan. S. 16 ff.).

Diese Körnchen können sich auch zu Ketten, Netzen und dendritischen Gebilden vereinigen (Phenol-Fällungen); oder die Ausscheidungen können von Anfang an fibrilläres Aussehen tragen (H_2O_2).

2. Lösungs-Erscheinungen: Vakuolenbildung (von eben sichtbaren zu sehr grossen Vakuolen; Schäume). Typisch für basische Stoffe, häufig als Folge elektrischer Schläge. Die doppelte Entstehungsmöglichkeit dieser Vakuolen (Solutionsvakuolen, welche mit der Diffusion und Diosmose des erzeugenden Agens weiter wachsen — so bei basischen Stoffen —; Expulsionsvakuolen, die plötzlich sich bilden infolge Gerinnung und sich zumeist nicht wieder vergrössern — bei rasch koagulierenden Mitteln, sowie bei normal absterbenden Zellen), ist schon oben erwähnt worden. Inwiefern für den Einzelfall die eine oder andere Erklärung dieser so häufigen Erscheinung zutrifft, bedarf weiterer Untersuchung.

3. Die Mischung von Granulation (Gerinnungen) im Plasma mit Bildung weniger und kleiner Vakuolen findet sich besonders bei mechanischer Zerstörung — Zerschneiden, heftige Plasmolyse etc. — sowie bei normalem Absterben.

Die Veränderungen am Kern sind für die Untersuchung der frischen Objekte im wesentlichen die gleichen wie jene des Zellleibs (Klemm).

Für Vakuolisation wie für Gerinnungen im Zellleibe ist die Möglichkeit gegeben, dass entweder protoplasmatische oder „intussusceptierte" Bestandteile betroffen werden (Salze und organische Stoffe, die sich in Lösung im „Zellwasser" finden, bezw. in fester Form im Protoplasma abgelagert sind). Vielleicht, dass die häufig gemachte Beobachtung (Klemm, Demoor, Bokorny, Loew, Nikolski und Dogiel u. a.), dass beide Erscheinungen, auch wenn dieselben sehr stark ausgebildet sind, wieder rückgängig werden können, bezw. in ihren geringeren Graden die Lebenserscheinungen häufig sehr wenig beeinflussen (s. oben), auf derartige Differenzen in Hinsicht auf die Natur der angegriffenen Zellbestandteile zurückzuführen sind. Für geronnenes und gelöstes (etwa in Alkalialbuminat verwandeltes) geformtes Protoplasma dürfte wohl eine Restitution seitens der betroffenen Elemente selbst nicht gut mit unseren sonstigen Anschauungen über die Entstehung lebender Substanz sich vereinbaren lassen. Natürlich kommt für geringere Grade (und Ausdehnung) derartiger Veränderungen stets die assimilatorische und regenerative Fähigkeit des überlebenden Protoplasmas in Betracht. Eine ganze Reihe von Beobachtungen über die rein nach osmotischen Gesetzen und ohne Beeinträchtigung der Lebensthätigkeit im Zellsafte cirkulierenden Stoffe finden sich bei Pfeffer (155): Anilinfarben z. B. können ohne Speicherung, mit oder ohne gleichzeitige Protoplasmatinktion, in den Zellsaft wandern, in diesem durch verdünnte Säuren ohne Zellschädigung entfärbt werden; verdünnte Citronen- und andere Säuren passieren ohne Schädigung das Protoplasma; nach ihrer Entziehung stellt sich die frühere Reaktion wieder her;

Ammoniumkarbonat fällt einen an Gerbstoff gebundenen Proteïnkörper mit ersterem als einen Niederschlag, welcher sich wieder lösen kann, solange er nicht in eine weitere unlösliche Modifikation übergegangen ist. Dass Klemm für die Basenwirkung Bildung von stark osmotischen Salzen des Zellsaftes als wahrscheinliche Ursache annimmt, wurde schon erwähnt. Da das Protoplasma basisch reagiert, so wird vielleicht durch die abnorme Zuführung von Basen von den auch sonst im normalen Stoffwechsel gelösten basischen Stoffen zuviel auf einmal gelöst, mehr als mit dem Plasma sich zu mischen vermag; dann würde die Reparation der Vakuolisierung im wesentlichen in einer allmählichen Konsumption dieser „angespeicherten" Stoffe bestehen (Klemm).

Hinsichtlich der an konservierten Präparaten nachweisbaren feineren Strukturveränderungen bei plötzlicher Abtötung müssen wir auf das Wenige verweisen, was wir u. a. oben anzuführen imstande waren.

Grobe Schädigungen an der Zelle durch **plötzliche intensive Einwirkungen** drücken sich in den Versuchen Klemms (s. auch bei Demoor [10] und Kühne [111]) vor allem durch stärkere Konfigurationsänderungen aus. Hierher gehören die „Schreckwirkungen" bei plötzlichem Temperaturwechsel, bei Einwirkung von Elektrizität, Oxalsäure, Anilinfarbstoffen, auch Alkalien in relativ hohen Konzentrationen. Bei allmählicher Intensitätssteigerung des schädigenden Agens bleiben sie aus: „Veränderungen der inneren Bewegungen führen also nur dann, wenn sie plötzlich eingeleitet werden, zu äusserlich erkennbaren Massenbewegungen." Loeb und Hardesty (120) fanden bei Erstickung von Paramäcien in H und N starke Veränderungen, besonders im Zellkörper, und Bildung blasenförmiger Ausbuchtungen, welche zerplatzten, wobei Protoplasma aus dem Zellleib hervorgepresst wurde (in CO_2 waren umgekehrt die Kernveränderungen erheblicher als jene des Zelleibs). Möglicherweise fallen unter diese Kategorie von Zellreaktionen auch die relativ groben Kernsprossungen, welche im Epithel unterbundener und wieder durchströmter Nieren sich finden, ebenso wie die gleichfalls sehr ausgesprochenen Sprossungen, welche in den Epithelien der exstirpierten Niere im Körper, in H und H_2S entstanden (195, s. u.); ferner die früheren Beobachtungen von Kraus (107), welcher sowohl an direkt aseptisch aufbewahrten Gewebsstücken als an solchen, die vorher durch CO_2-Durchströmung oder Gefrierenlassen abgetötet [1]) worden waren (woraus Kraus den Beweis für die „kadaveröse" Entstehung seiner Bilder herleitete). Weitere Untersuchungen müssen entscheiden, ob es sich hier um „vitale", während des Lebens oder nach dem Absterben der Zelle einsetzende partielle

1) Vergl. dazu die neueren Angaben von Demoor (41) und Grawitz (67, 67a) über die „Wiederbelebbarkeit" der Zellen nach derartigen Schädigungen.

Umsetzungen, Quellungen etc. handelt. An letztere Möglichkeit wird man speziell deshalb noch immer zu denken haben, weil nach den Angaben Kossels (104) in alkalischen Flüssigkeiten das Nuklein zuweilen eine (auch durch Kochsalzlösungen erzeugbare) Quellung zu einer zähen, schleimartigen Masse erfährt.

Hieher könnten vielleicht auch die „Zooid- und Ökoidbildungen," Austritt des Zooids unter dem Einflusse von Reagentien (Scherer [193]), und event. die Angaben Arnolds (6) über die Veränderungen (Plättchenbildung) der Säugetiererythrocyten in KJ und NaCl zu setzen sein — wenn man nicht vorzieht, diese Veränderungen schlechthin als Ausdruck osmotischer und Quellungs-Vorgänge zu betrachten (Scherer). Eine Entscheidung scheint vorläufig hier nicht möglich (Arnold).

Je langsamer, je weniger in direkter Abhängigkeit von den äusseren Einwirkungen das Absterben der Zelle erfolgt, desto mehr wird sich dieser Vorgang als eine letzte Aktion, als ein in seiner Art geordneter Komplex ultimärer „Lebensthätigkeiten," gemischt mit den durch die Ansammlung von Stoffwechselprodukten, Säuerung, event. Wasserabgabe etc. gesetzten „direkten" mechanischen und chemischen Veränderungen erweisen.

Für den **„physiologischen Tod"** freilebender oder nicht in andauerndem Kontakt mit chemisch differenten Flüssigkeiten stehender Zellen existiert als gemeinsame terminale Erscheinung die Gerinnung des Protoplasmas (Kühne, Klemm). Kühne sah bei fortgesetzter Reizung von Amöben dieselben schliesslich in Dauerkontraktion verfallen; sie werden allmählich zu einer immer undurchsichtigeren und trüberen Kugel, die augenscheinlich geronnen ist, da der körnige Klumpen durch Druck auf das Deckglas zersprengt wird. Ähnlich beschreibt Verworn das Eintreten der Wärme- etc. „Starre" und des Todes; wie den „körnigen Zerfall" abgeschnittener kernloser Protoplasmaklumpen (214, 215; siehe auch Kühnes Angaben über das Verhalten von herausgequetschten Zellleibstropfen von Stentor). Kernlose Protoplasmastücke zeigen durchwegs drei typische Degenerationserscheinungen: Einziehung der Pseudopodien, fortschreitende Abnahmeder Erregbarkeit für äussere Reize, Absterben in Kugelform. Die Erscheinungen der Degeneration dieser Stücke sind sonach identisch mit denjenigen, welche am unverletzten Individuum bei andauernder Erregung beobachtet werden. Das typische Auftreten des Kontraktionszustandes beim Absterben führt Verworn darauf zurück, dass „die Menge der noch vorhandenen Kernstoffe immer geringer wird, sodass sich die Protoplasmateilchen gierig darum scharen, ohne sich damit sättigen und dadurch wieder chemotropisch für O werden zu können". Bei Hyalopus, Thalassicolla und Aktinosphärium wies Verworn (l. c.) ferner übereinstimmend nach, dass dem „körnigen Zerfall" eine Vakuolisation vorangehe. In den abgetrennten Stücken von Hyalopus beginnt das voll-

kommen homogene und hyaline Protoplasma in sich eine Flüssigkeit in Form äusserst feiner Vakuolen auszupressen[1]), sodass es eine feinwabige Struktur annimmt. In den Wabenwänden sammelt sich das Protoplasma zu klumpigen Anhäufungen, deren Verbindungsbrücken zerreissen. Infolgedessen platzen die Vakuolen und das Protoplasma der Wabenwände zieht sich zu isolierten Klümpchen und Kügelchen zusammen, die nur noch lose aneinander gehalten werden durch eine äusserst feine, schleimartige, dem Inhalt der Vakuolen entstammende Substanz. Dieser typische körnige Zerfall ist ein Ausdruck für das allgemeine Gesetz, dass absterbende Protoplasmamassen „das Bestreben haben, sich klumpig zusammenzuballen und Kugelgestalt anzunehmen." Der körnige Zerfall geht, wie der Vergleich mit den Erscheinungen der Reizung zeigt, aus einer „übermaximalen kontraktorischen Erregung" hervor; er stellt, obwohl nicht eine allgemeine Absterbeerscheinung, so doch eine gut charakterisierte und weit verbreitete Art von „Nekrobiose" dar (Verworn). Auch Verworn sah bei Hyalopus den flüssigen Inhalt grösserer Blasen unter allmählicher Gelbfärbung in einen festeren, wahrscheinlich geronnenen Zustand übergehen. — Dass Klemm die Verbindung von Vakuolisation und Granulierung beim allmählichen Absterben von Pflanzenzellen hervorhebt, sowie dass er die Kontraktion der Zelle nur bei langsamem Absterben fand, wurde bereits angegeben.

In den bisher aufgeführten, an frisch untersuchten Objekten nachweisbaren Veränderungen beim Absterben und Tode waren allgemein zutreffende oder spezifische morphologische Merkmale desselben nicht gegeben. Für die Untersuchung des Zelltodes und der Zelldesorganisation an konservierten Objekten aber kommt in erster Linie die Frage in Betracht, wieviel von den mit den gewöhnlichen Methoden dargestellten Strukturen selber Ergebnis einer spezifisch formenden „desorganisierenden" Einwirkung, i e. „Artefakt", sei. Klemm gelangt an der Hand der citierten Beobachtungen zu dem Schlusse, dass einzig die in der lebenden Zelle beobachtbaren Körner als essentielle Strukturelemente zu betrachten seien. „Retikulär, fibrillär, alveolär sind nur Zustände, die von einem und demselben Plasma vorübergehend angenommen werden können." Die Untersuchungen Alfred Fischers (53) über die verschiedene Ausfällungsart der Eiweisskörper nach deren Konstitution und nach den angewandten Reagentien, die Beobachtungen Verworns (214) über das Auftreten kontraktorischer Vakuolisation und event. Körnung in einem vorher wenigstens mikroskopisch homogenen Protoplasma scheinen in ähnlichem Sinne zu sprechen[2]).

[1]) Man vergleiche dazu die Angaben Klemms über „Expulsionsvakuolen" (a. S. 528 u. 537).
[2]) S. auch Held (81).

Eine „Entmischung", Fällungen und eventuell Lösungen im Protoplasma sind von vornherein als regelmässiger Effekt der „Fixation" und Nachbehandlung vorauszusetzen. Für die Verwertung der so gewonnenen Befunde besteht aber, auch wenn z. B. die an Lösungen bestimmter Eiweisskörper angestellten Untersuchungen Fischers sich ohne weiteres auf das „festweiche" Protoplasma im ganzen sollten übertragen lassen, die bisherige Grundannahme unverändert fort, dass, entsprechend den wechselnden Strukturbildern auch eine wechselnde „Strukturlagerung", eventuell „Mischung" der zusammensetzenden Bestandteile vorhanden gewesen sei. Der vergleichenden Untersuchung am frischen Objekte, sowie mit wechselnden Fixations- etc. Methoden im Zusammenhalte mit der Untersuchung derartiger charakteristischer Fällungsarten kommt es zu, die Relation des Bildes fixierter Zellen, der Veränderungen seiner „Elemente" nach Lage, Form, Konsistenz, Färbbarkeit etc. gegenüber den Bildern des lebenden Objektes zu prüfen. Es ist wohl evident, dass in diesem Sinne die durch ein bestimmtes „Reagens" gesetzten Veränderungen von Zellbildern eine „Funktion" von „wirklichen" Veränderungen innerhalb der Zelle sein müssen; und es kann sich im einzelnen nur darum handeln, die Art der Abhängigkeit dieser „abhängigen Variabeln" — i. e. die in jedem Falle durch das Fixationsmittel etc. gesetzten Veränderungen der einzelnen „Bestandteile" (Lösung, Quellung, Fällung, Schrumpfung, Verlagerung etc.) zu erweisen.

Wir verweisen für Einzelangaben auf die Kritik Flemmings, welche namentlich die gleichzeitige Nachweisbarkeit gröberer, nicht artefizieller Fadenstrukturen neben feinen Netzen bei der Mitose (saure Fixierung) betont und wieder darauf hinweist, dass es nicht angeht, „dort, wo wir im lebenden Zustand keine Strukturen sehen, einfach zu leugnen, dass solche vorhanden sein können." (54. 1896.)

Für die Möglichkeit, feste Zusammenhänge zwischen der „lebenden Substanz" und der Art ihrer Ausfällung durch verschiedene Agentien thatsächlich nachzuweisen, hat Ramsden (169) einen neuen Beitrag zu den Ergebnissen Fischers geliefert. Er erhielt durch einfaches Schütteln aus verschiedenen Eiweisslösungen Fällungen, welche von den durch Hitze erhaltenen sich stets unterschieden. „Ein durch Hitze erhaltenes Koagulum ist immer körniger Struktur (s. oben Klemm, Abtötung durch extreme Temperaturen), aber ein mechanisches Koagulum ist entweder fibrinartig oder häutchenartig und zeigt mitunter eine schön netzartige Zusammensetzung" (s. oben Klemm, mechan. Abtötung; Verworn, körniger Zerfall).

Besondere Zweifel hinsichtlich ihrer strukturellen Legitimität haben — zum Teil wegen der an sie geknüpften Hypothesen, z. T. infolge ihrer Nachahmung durch Fischers Versuche, die **Altmannschen Granula** erfahren. Dass dieselben, ob nun gelöst innerhalb einer festeren Grundmasse, ob als selbständige Formelemente, ob als Elemente einer „Mischung" chemischer

Körper, jedenfalls bestimmte Stoffe oder Stoffgruppen (mit gemeinsamen Fällungs- etc. Reaktionen) in einer bestimmten Anordnung innerhalb der Zelle darstellen müssen, ist nach wie vor nicht anzuzweifeln. Somit ist die Berechtigung zu ihrer weiteren morphologischen Untersuchung eo ipso gegeben — wenn auch natürlich über den Wert und die Tragweite der beobachteten Formänderungen damit nichts ausgesagt sein kann. Wir registrieren hier vorläufig einige einschlägige Angaben.

R. Metzner (134) beschrieb in zahlreichen der kleinen Kerne des Salamanderhodens (im Herbst) Veränderungen, welche er als Vorstufen der Chromatolyse Flemmings bezw. als chromatolytische betrachtet. Bei der von ihm verwendeten besonderen Methode der Fixation und Färbung bildeten auch bei diesen Kernen den Untergrund rosa Körner, aber in geringerer Zahl und grösseren Abständen als normal; die dunkleren Chromatinkörner waren zu Klümpchen, Keulen u. s. w. zusammengeflossen oder zeigten die Anordnung der Chromatolyse. Eine oder mehrere Vakuolen liegen, meist exzentrisch, in einem homogenen dunkelroten Gerüst in diesen Kernen. Diese Zellen halten auch den blauen Farbenton bei Orangeverfahren fest. In einer der „degenerierten" Zellen lagen blaue Klumpen und Gerüstbalken neben solchen von lebhaftem Safraninton.

Kotsovsky (106) beschreibt folgende Veränderungen „langsam absterbender" Organzellen (sterile Aufbewahrung, teils bei Zimmertemperatur, teils bei 37°). Die Zellen ändern ihre Form, isolieren sich von einander; manchmal bleiben sie hier und da durch feine Fortsätze (Leber) vereinigt. Allmählich zerfallen sie völlig. Die fuchsinophilen Körnungen verlieren die Fähigkeit, das Fuchsin festzuhalten — beim Meerschweinchen und Kaninchen etwa nach 24, beim Salamander nach etwa 48 Stunden; einzelne der Granulationen behalten ihre Färbbarkeit länger. Die Kerne beginnen bei Altmannscher Färbung sich rot zu färben; ihre Kontouren bleiben sehr lange scharf umrissen. Allmählich lagert sich in Kern und Zellleib wie ausserhalb der Zellen reichliches „Fett" ab (die osmiumgeschwärzten Körner zeigen bei Kaninchen und Meerschweinchen keine regelmässige Form). Die Menge der ätherlöslichen Substanzen der Gewebe nimmt beträchtlich zu.

Nach Dannehl[1]) färben sich die Altmannschen Granula bei Kaltblütern noch 66 Stunden nach dem Tode der Tiere, doch sind zu dieser Zeit Anordnung und Zahl derselben stark verändert worden. Beim Warmblüter sind gute Granulabilder 48 Stunden nach dem Tode nicht mehr zu erwarten; doch waren beim Menschen noch nach 52 Stunden färbbare Granula nachzuweisen. R. Zoja giebt an, dass die fuchsinophilen Granula sich bis 90 Stunden nach dem Tode färben lassen.

---

1) Über die kadaverösen Veränderungen der Altmannschen Granula. Virchows Archiv. Bd. 128. S. 485.

Galeotti (61) studierte die bei akuter und chronischer Intoxikation und Hydrophilus-Infektion von Spelerpes auftretende trübe Schwellung und fand bei derselben neben stärkeren Veränderungen des Kerns (Schwellung, Nukleolenzerfall, gröbere Ansammlungen des zerfallenden Chromatins bei akuter trüber Schwellung; unregelmässige Umrisse des Kerns, Anschwellung und teilweise Lösung der gefärbten Elemente bei längerer Dauer der Zellalteration) ein Schwinden der fuchsinophilen Granula, an deren Stelle sich spärlichere, grössere basophile Körner einstellen, die nicht aus den ersteren hervorzugehen scheinen, und vielleicht eher einer Änderung des „Aggregatzustandes der Eiweissmoleküle" als einer neuen, vom Cytoplasma hervorgebrachten Substanz entsprechen. Sie liegen nicht so charakteristisch wie die „Sekretionskörnchen" in den runden Vakuolenhöhlungen des Cytoplasma und fehlen gänzlich in den gleichzeitig entstehenden grossen unregelmässigen Lakunen des Cytoplasmas. Nach Galeotti können sie wahrscheinlich fettig metamorphosieren. Er betrachtet in Parallele mit den Vorstellungen der Histiopathologie diese „pathologischen Körnchen" als „nekrotische Herde innerhalb der Zelle", welche eventuell wieder resorbiert und verarbeitet werden können.

Die Angaben über das Verhalten der Altmannschen Granula bei der anämischen Nekrose der Nierenepithelien (Israel), bei akuten Nierenentzündungen (Lubarsch, Burmeister), bei der trüben Schwellung der Nierenepithelien (Schilling) sind bereits a. a. O. von uns referiert worden.

Über die Veränderungen des **Kernes** beim Zelltod haben wir den Angaben im ersten Bande dieser Ergebnisse wenig wesentlich Neues anzufügen. Wir versuchten damals, von der Klebsschen Unterscheidung der Nekrosen ausgehend, hauptsächlich an der Hand der Angaben Flemmings und Hermanns, sowie unserer Wahrnehmungen an den Nierenepithelien bei dauernd oder vorübergehend ligierten Nierenarterien eine allgemeine morphologische Unterscheidung der Kerndesorganisationen aufzustellen.

Als ein Vorgang, welcher degenerierende Kerne zu irgend einer Phase der Degeneration oder abgestorbene Kerne gleichmässig treffen kann, erwies sich der Chromatinschwund (Unfärbbarkeit des Kerns mit den „Kernfarbstoffen" im alten Sinne). Da derselbe auch bei erhaltener Kernstruktur häufig vorkommt, dürfte es sich um eine, anscheinend von der Durchtränkung bezw. Durchströmung der Zelle abhängige (Weigert, Goldmann), jedenfalls von derselben (z. B. bei Lösung der Arterienligatur) stark begünstigte (Wegschaffung löslicher Bestandteile?) chemische Umwandlung des Basichromatins in „Oxychromatin" (oft intensive Rotfärbung mit Fuchsin) (Weigert, Arnheim, Kraus, Goldmann, Israel) handeln; indessen scheint eine Umwandlung durch innere Umsetzungen in der Zelle, ohne Durchströmung (Kraus) nicht für alle Fälle auszuschliessen.

Den „Chromatinschwund" ersetzte in den älteren Angaben Weigerts und Späterer der für die damalige Untersuchung allein erweisbare „Kernschwund." In allen Fällen, die wir bisher darauf untersuchen konnten. lässt sich der „entfärbte Kern" mit passenden Methoden noch eine Zeitlang in der Zelle an seiner Form und Abgrenzung (s. 195, 195a) nachweisen. Er wird erst dann als isoliertes Gebilde unsichtbar, wenn die Kern-Zellleibsgrenze (z. B. infolge grober Vakuolisierung oder Sinterung der ganzen Zelle) undeutlich wird, die entfärbten Reste von Chromatin mehr weniger vollständig geschwunden, die sonstigen Strukturwandlungen in Kern und Zellleib in der Hauptsache parallel gegangen sind. Diese Erhaltung der Kernform in der degenerierenden Zelle scheint unter den im Körper gegebenen „Durchtränkungs-" und „Lösungs"verhältnissen eine ziemlich lange Dauer zu haben [1]). Damit ist einerseits die Aussicht eröffnet, in manchen Fällen die Art der vorausgegangenen Kerndegenerationen aus den konservierten Resten zu erkennen, andererseits aber auch die Forderung gegeben, in jedem Falle von anscheinendem Kernschwund nach derartigen Resten des Kerngerüstes zu fahnden, und speziell für etwaige Zusammenstellung von „Übergangsformen" nicht Mischfarben etc., sondern die Umwandlungen der Kernstruktur nachzuweisen. Für den Untergang des Kerns in den Säugetiererythroblasten z. B. war für die älteren Untersucher eine genaue Verfolgung des „Kernschwunds" (Neumann) ebensowenig möglich als der Nachweis, dass der „Kernaustritt" (Rindfleisch) nicht ein Artefakt darstelle. Während die Bilder der „gekernten roten Blutkörperchen", welche Löwit darstellte, für einen „chromatolytischen Kernschwund" zu sprechen schienen, ergab die darauf gerichtete Untersuchung des Einen von uns (3) keinerlei Anhaltspunkte für eine derartige Formenreihe vom Erythroblasten zum kernlosen Erythrocyten — andererseits war die schon von Neumann beobachtete „Pyknose" des Kerns bis zu einer bestimmten Grösse in allen Phasen ihrer Entstehung wie in ihrer Auflösung innerhalb bezw. ausserhalb der Zelle verfolgbar (Howell, Albrecht). Demgegenüber können die jüngsten Untersuchungen von Israel und Pappenheim (96), welche einen Kernschwund innerhalb der Zelle aus Übergangsbildern erschliessen zu können glauben, nicht in Betracht kommen, da für den erstrebten Zweck die Untersuchungsmethoden und Bilder der Autoren unzureichende sind.

Unter dem Namen „Karyorrhexis" geht seit geraumer Zeit eine Anzahl von Desorganisationsformen des Kerns, deren gemeinsames Charakteristikum in dem (schliesslichen, für die ältere Untersuchung natürlich ebenfalls primären bezw. einzig nachweisbaren) „Zerfall" des Kerns in eine Anzahl mehr oder weniger stark gefärbter chromatischer Bröckel lag.

---

[1]) Ibidem.

In der Hauptsache scheint es nach den bisherigen Untersuchungen, dass diese „Karyorrhexis" eine Phase des Kernunterganges wenigstens in zwei Reihen desselben bilden kann: einmal im Verlauf der Kernwanddegeneration (Chromatolyse, Flemming) — hier handelt es sich eigentlich nie um einen einfachen „Zerfall" des Kerns in Chromatinstücke, — sowie der damit in gewissen Fällen verbundenen Kernwandsprossung; andererseits entsteht sie durch eine wirkliche „Zerklüftung" pyknotischer Kerne (s. u.).

Die „Kernwanddegeneration" (Arnold) stellt sicher für eine ziemliche Zahl von Fällen „physiologischen", langsamen Todes eine Frühform desselben dar. Es erscheint uns sehr wahrscheinlich, dass aus der grossen Zahl von mehr oder weniger verschiedenen Einzelbeschreibungen hierhergehöriger Veränderungen sich eine „typische Formenreihe" der Kernveränderungen des Zelltodes unter den Bedingungen des Körpers als Medium, wie auch für freilebende Zellen wird herausschälen lassen. Die individuellen Schwankungen der Organzellen scheinen dabei relativ gering zu sein; in der Hauptsache lassen sich die Formen der „Chromatolyse" (Flemming) ebenso im Follikelepithel (Flemming, Schottländer, Ruge, Löwenthal) nachweisen, wie in Hodenzellen (Flemming, Hermann, Caullery, Drüner), im Knochenmarke (Heidenhain), in Carcinomzellen, in „Milchdrüsenepithelien" (Nissen), in Drüsenepithelien der Kloake (Heidenhain u. a.), in den Leukocyten (z. B. innerhalb tuberkulöser Herde [195a]) etc.

Die Anfangsstadien dieser „physiologischen Chromatolyse" (Kernwandhyperchromatose) scheinen noch nicht genügend untersucht; die Beschreibungen setzen gewöhnlich damit ein, dass in dem (für die gewöhnlichen Methoden einer Vakuole ähnlich sehenden) Kerne das Chromatin sich in kompakten Massen (Schalen) an der Kernwand als Verdickung derselben finde (Flemming, Schottländer, Hermann, Heidenhain u. a.), während im Kerninnern sich eine Kugel achromatischer Substanz (Hermann; „Lanthaninglobulus" Heidenhain) gebildet hat. Die Kernmembran kann undeutlich, entfärbt, unsichtbar werden; mit dem Zerfall des Zellkörpers können die Partikel (z. B. im Liqu. follic.) frei und gelöst werden. Oder in der Kernmembran, welche erst wenige Körnchen enthielt, bilden sich, unter Vergrösserung dieser Körner, Verbindungsbrücken zwischen ihnen, die zu einem engen Gitter aneinanderrücken können (dabei safranophil bei Flemmingscher Dreifarbtinktion werden); schliesslich werden diese Brücken wieder eingezogen, und der Kern enthält eine Anzahl grösserer und kleinerer stark lichtbrechender, leuchtend von Safranin rotgefärbter, tropfenförmiger oder zackiger Gebilde, die sich weiterhin entfärben und auflösen können (Hermann).

In der unterbundenen Niere zeigt sich unter den „chromatokinetischen Prozessen", wie wir die mit Chromatinverlagerungen einher-

gehenden Kernveränderungen vorläufig nannten, gleichfalls in der ersten Zeit überwiegend die Kernwandhyperchromatose, in Form grösserer, mit einander und dem Kerninnern durch teils achromatische, teils chromatische Fäden verbundener Körner, die in der Wand des häufig vergrösserten Kerns eingebettet scheinen, welche oft in der Regelmässigkeit ihrer Anordnung und Grösse an die Chromatinwanderungen in den Frühstadien der Mitose gemahnen; oder als unregelmässig angeordnete und verschieden grosse Körner oder Verdickungen der Wand erscheinen. Beide Arten, und zahlreiche Mittelformen zwischen beiden, füllen schon nach 12 Stunden die geraden Kanälchen der hyperämischen Mark- und Rindenzone; nach 24 Stunden sind sie bereits seltener geworden. Namentlich im Hinblick auf diese Lokalisation, die oft deutliche Vermehrung des Chromatins (dessen regelmässige Anordnung und die Kernvergrösserung bei den ersteren Formen) erscheint es nicht unmöglich, dass dieselben gar nicht als Degenerationsformen per se, sondern als Reaktionsversuche zu betrachten sind, die infolge der andauernd ungenügenden Ernährung (von den Kapselgefässen her) allmählich, häufig unter Sprossenbildung und Fettdegeneration, zu Grunde gehen[1]).

In den gewundenen Harnkanälchen bleiben die Kerne fast durchweg klein oder verkleinern sich und zeigen häufig sehr reichliche und dicht gelagerte, manchmal „hohl“ erscheinende Körner.

Seltener finden sich die Ansammlungen des Chromatins im Innern des Kerns (die Gebilde färben sich besonders intensiv mit Hämatoxylin-Eisenlacktinktion), sowie Zwischenformen zwischen dieser „Gerüst-“ und der „Kernwandhyperchromatose“, mit mehr gleichmässiger Ausfüllung der Zelle („Totalhyperchromatose“).

Unter den Versuchsbedingungen dauernder Ligatur gingen diese Formen regelmässig unter Bildung kleiner „Sprossen“, Verfettung, event. Verkalkung der Zellen, bezw. in Pyknose (Cylinder) zu Grunde; in den stärker durchströmten Gebieten (z. B. subkapsulär) stellte sich frühzeitig Chromatinschwund ein. Bei Wiederaufhebung der Ligatur trat regelmässig Bildung „grober Sprossen“, Verkleinerung des Kernrests, Chromatolyse, Kernschwund ein.

Die schon mehrfach citierten Kernwandsprossungen lassen in der unterbundenen Niere ziemlich gut zwei Typen unterscheiden. Schon innerhalb 12 Stunden finden sich in vielen Zellen gerader Harnkanälchen an dem, regelmässig mehr oder minder verkleinerten, häufig auch diffus gefärbten Kern vorspringende Buckel, oder der Kernwand dicht aufsitzende, kugelige Chromatinkörper oder mehr rundliche, tropfenförmige, durch einen blasseren dünnen Stil mit dem Kern verbundene oder keulenförmige Gebilde; seltener Stäbchen, die bis in das Kerninnere ragen, und Sprossen, die zwei durch ein helleres Zwischenstück gegeneinander abgesetzte chromatische Anschwellungen

---

[1]) S. dazu auch Lit. 195. S. 21.

aufweisen. Meist haben solche Formen eine ziemlich konstante Grösse und sitzen dem Kern in grösserer Anzahl, manchmal bis zu 10—15 in radiärer, ziemlich regelmässiger Anordnung auf.

Die sämtlichen beschriebenen Sprossungen kamen auch, obwohl seltener, als bläschenförmige, „hohle“ Gebilde vor. Es ist möglich — einen sicheren Beweis vermochten wir nicht zu erbringen —, dass diese erste Art von Sprossen bei anhaltender Ligatur der Arteria renalis verfetten und verkalken können.

Gegenüber diesen durch eine gewisse Zierlichkeit und Regelmässigkeit sich auszeichnenden Formen fallen die Sprossen der zweiten Gruppe auf durch ihre verhältnismässige Plumpheit, intensive Färbbarkeit, meist auch durch ein gewisses Missverhältnis zum übrigen Kern, der fast durchaus sich stärker verkleinert erweist. Die Chromatinsprossen haben teils das Aussehen von Keulen oder Kolben, die der Kernwand mit dem verjüngten Ende aufsitzen, oder es sitzt mit kurzem Stiele eine breite, plumpe Chromatinmasse pilzförmig dem Kerne auf. In wieder anderen liegt eine grosse, in einzelnen Fällen sogar dem Volumen des Kerns gleichkommende oder es übertreffende Chromatinmasse der Kernwand breit an. Hier und da zeigen sich auch kreuzförmig aneinander liegende Balken und ganz unregelmässige Formen. Eine Grenze des Vordringens im Zellleib scheint für diese chromatischen „Auswüchse“ nicht zu bestehen, sie durchziehen ihn in allen möglichen Richtungen, gelangen häufig bis zur Zellgrenze, und selbst diese überschreiten sie in manchen Fällen. Der Stiel scheint sich ausziehen, verdünnen und unter Entfärbung verschwinden zu können; die groben, stark gefärbten Chromatinmassen liegen alsdann oft in oder neben Zellen mit Resten kleiner entfärbter Kerne. Die Zellleiber, in welchen diese groben Sprossen und deren Derivate sich finden (meist in Spiralkanälchen, aufsteigenden Ästen der Henleschen Schleifen, Canalic. contorti), zeigen gleichfalls in der Regel ein ziemlich charakteristisches Gepräge. Sie erscheinen dunkel, von groben schwarzgrauen Körnern (bei Holzessigbehandlung), abwechselnd mit netzartigen unregelmässigen Fädchen gebildet; zum Teil sind die Zellen von einander und von der Wand des Harnkanals abgelöst, andere auch zu einer mehr oder weniger gleichmässig das Lumen ausfüllenden Masse verbunden, die Zellgrenze nicht oder nur schwer erkennbar.

Wir müssen bezüglich unserer provisorischen Ausführungen über Entstehung und Bedeutung der Sprossungen, sowie hinsichtlich früherer ähnlicher Angaben auf die l. c. S. 98 ff. gegebene Darstellung verweisen. Wahrscheinlich handelt es sich um ein thatsächliches Vorrücken einzelner, zuerst in die Kernmembran eingelagerter Partikel: ein Vorgang, welcher nur einer anderen Lokalisierung der schon für die Hyperchromatose angenommenen Chromatinwanderung entsprechen würde.

Über eine mögliche Angliederung der „groben Sprossungen“ an die Erscheinungen plötzlicher intensiver Schädigung (Reizung) der Zelle haben

wir bereits oben einige Vermutungen geäussert. Die Beziehungen zur Wiederlösung der Ligatur fallen wohl auch ins Gewicht (s. oben Klemm, S. 488)[1]. Keinesfalls dürfen diese „Sprossungen" identifiziert werden mit den von M. Heidenhain (79), Meves (135), H. Rabl (167) beschriebenen Sprossenbildungen, welche ebenso wie ähnliche Bilder Arnolds (7) u. a. die Gesamtstruktur des Kerns mehr weniger deutlich wiederholen. Dagegen erinnern sie morphologisch sehr an die von H. Rabl bei Verhornung beobachteten homogenen Keratohyalinkörner im Zelleib (cf. nam. Figg. 36—43. und die Beschreibung S. 477 ff. in 168), welche nach Rabl von einem ungefärbten Kernbestandteil herrühren und als dessen Umwandlungsprodukt in den Zelleib übertreten. Ob sie erst dort konsolidiert werden oder schon in definitiver Form den Kern verlassen, lässt Rabl unentschieden. Metamorphosiertes Chromatin stellen die Körner wahrscheinlich nicht dar. Der Kern kann anscheinend unveränderten Chromatingehalt zeigen, wenn der Zelleib bereits von Körnern erfüllt ist.

Mit dem Namen „Pyknose" bezeichneten wir einen Degenerationsvorgang des Kerns (und Zellleibs), der sich in erster Linie durch ein Zusammensintern, Dichterwerden der Zelle, Verkleinerung derselben zu einer kompakten Masse kennzeichnet. In der Niere fanden wir denselben fast ausschliesslich an Epithelzellen, welche von der Wand der Harnkanälchen abgestossen, bezw. in andere Kanälchenabschnitte fortgetragen wurden, sehr häufig auch in Epithelcylindern. Die Zellkörper erscheinen dabei dicht, dunkler, homogen, oder sehr dicht gekörnt, nicht selten zeigen sie eine starke Neigung, sich bei der Safraninbehandlung in toto mitzufärben, häufig findet sich auch ein deutlicher hellerer Hof um den Kern.

In den ausgeprägten Formen zeigt der verkleinerte und gleichmässig rot (Safraninfärbung, auch bei Dreifarbmischung) gefärbte Kern keinerlei Struktur mehr in seinem Innern, sondern erscheint völlig homogen. Derselbe ist meist eckig, oft gelappt und gekerbt, in den Epithelcylindern häufig in mehrere Stücke zerfallen (s. oben). Eine andere Veränderung pyknotischer Kerne (oder selbständige Nebenform?) besteht in dem Auftreten einzelner oder einer ganzen Anzahl ungleicher oder auch sehr gleichmässig verteilter Hohlräume in der kompakten Masse, die dem Ganzen das Aussehen eines derbwandigen Wabensystems, manchmal Pfitznerscher Maulbeerformen (157) geben. Die Wände dieser Waben erscheinen häufig von der Kernoberfläche her eingebrochen, abgeblasst (Auflösung vom Rande her?). Vielfach verschwinden diese pyknotischen Kerne vollständig für den mikroskopischen Nachweis in den tiefer abwärts geschobenen (ausgelaugten?) Cylindern oder sind nur als graue kompakte Massen in der Zelle erkennbar.

---

[1]) Besonders abweichende Formen von Kernwanddegeneration und Sprossung sind l. c. S. 32 ff. beschrieben. Sie sind für den hier verfolgten Zweck ohne besonderes Interesse.

Als häufige Vorstufen der pyknotischen Umwandlung der Nierenepithelien glauben wir Kerne in verschiedenen Stadien der Verkleinerung ansehen zu dürfen, welche entweder neben chromatischen Körnern im Innern oder an der Kernwand oder einem mehr oder minder deutlichen chromatischen Gerüst nur eine besonders starke Diffusfärbung, oder neben letzterer eine reichliche Anzahl deutlicher, ziemlich gleich grosser, sehr dicht liegender chromatischer Körner und Fäden zeigen. Doch ist es sicher, dass ebenso wie die Chromatolyse auch die Pyknose an sehr verschiedenen Etappen der Kerndegeneration einsetzen kann.

Pyknotische Kernformen sind schon ziemlich lange bekannt. Sie wurden in den dauernd und vorübergehend kernhaltigen Blutkörperchen gesehen (Pfitzner: „morphologische Dekonstitution“; Neumann und alle späteren Untersucher der „kernhaltigen roten Blutkörperchen“ der Säugetiere); in verhornenden Epithelien (Rabl [168] u. a.; s. auch Fol [56, S. 71]); wahrscheinlich von Löwenthal bei Rückbildung von Primordialeiern u. a. Von besonderem Interesse erscheint uns das Vorkommen von Pyknose in intracellular resorbierten Zellen bezw. Kernen. Eine Menge von „Carcinomparasiten“ lassen sich ohne weiteres auf derartige eingeschlossene Leukocyten- oder auch invaginierte Epithelzellkerne zurückführen (sehr häufig findet sich um diese Kerne ein „Resorptionshof“, wie um die festen Partikel im Zellleib von Infusorien oder Leukocyten). In den weissen Blutkörperchen, welche in käsigen Herden des Meerschweinchens frei oder in Zellen sich eingeschlossen finden, sind Pyknose und deren weitere Metamorphosen ein gewöhnliches Bild (195a).

Besonders wichtig aber scheint es uns, dass Maupas (131) die untergehenden Meganuclei der Infusorien fast überall als „pyknotische“ Kerne, erst körnige, dann kompakte sphärische Massen beschreibt und abbildet, welche sehr lebhaft sich mit Kernfarbmitteln färben. Sie liegen in Vakuolen der Zellen und verschwinden später unter zunehmender Verkleinerung und Abblassung vollständig. Einzig von dem degenerierenden Meganucleus von Chilodon uncinatus und cucullus giebt Maupas eine Abbildung, die wir als regelmässige Kernwandhyperchromatose ansprechen möchten.

Hier und in den roten Blutkörperchen der Säuger liegen die beiden einzigen bisher völlig sicher gestellten Fälle vor, in welchen der Kern innerhalb seiner eigenen, fortlebenden „Zelle“ ganz oder teilweise zu Grunde geht. Beidemale verkleinert er sich stark und verliert unter Körnung und Diffusfärbung seine regelmässige Zeichnung; ein Farbenumschlag (Oxychromasie) tritt bei den Erythroblasten innerhalb der Zelle kaum jemals ein; für die Ciliaten ist er wahrscheinlich. Der „gewöhnliche“ Modus der Kernresorption innerhalb der Zelle ist also wahrscheinlich derjenige einer primären pyknotischen Verkleinerung — wohl auf Wegschaffung der direkt löslichen und Zusammensinterung der zunächst nicht gelösten, aber vielleicht schon mehr oder

weniger in chemischer Umwandlung begriffenen (basi)chromatischen (Nukleïn?) Bestandteile beruhend — und einer sekundären Verarbeitung dieses Restes. Ganz allgemein scheint, soweit sich die Beispiele übersehen lassen, bei der Pyknose stets eine Entziehung flüssiger und löslicher Bestandteile des Kerns (und eventuell der Zelle) wesentlich zu sein[1]).

Über die „einfache" „Quellung" und „Schrumpfung" des Kerns ist wenig Morphologisches zu berichten, wir verweisen bezüglich derselben auf unsere früheren Angaben (194). Statkewitsch (ibid.) und mehrere andere Autoren beschrieben eine Vakuolisation des Kerns (Umwandlung in eine Vakuole). Steinhaus (201) und Kotsovsky (106) wollen Verfettung des Kerns gesehen haben. Ersterer leitet sie von Umwandlung der Plasmosomen her.

Die feinere Untersuchung der Zellleibsveränderungen (abgesehen von der Untersuchung auf Altmann's Granula) hat bisher sehr wenig zu Klassifikationen geeignete Befunde geliefert. Die „Plasmolyse" und „Plasmatorrhexis" (Klebs) sind als Namen a potiori für „Auflösung des Zellleibs" und Zerfall des (gesinterten oder von Vakuolen durchsetzten) Zellleibs wohl brauchbare Umschreibungen; doch lassen sie im Einzelfall sich oft genug nicht scheiden, da beide Vorgänge ganz gewöhnlich vereinigt bei der Desorganisation beteiligt sind. In der unterbundenen bezw. wieder durchströmten Niere konnten wir eine „homogene", „vakuolige", grobkörnigschollige, feinkörnige, bezw. körnigfädige Umwandlung in manchen Fällen deutlich, in manchen Fällen nur künstlich trennen; mit Ausnahme der ersteren, welche als das gewöhnliche Vorkommnis bei Pyknose schon erwähnt wurde, sind wir über Herkunft und Bedeutung derselben im Unklaren geblieben. Dass „Durchtränkung" oder Fehlen derselben eine wichtige Rolle spielt, ist naheliegend; ihren speziellen Anteil an den Gestaltungen der Zellleiber festzustellen war uns so wenig möglich, als den früheren Untersuchern der Koagulationsnekrose und des Zellschwunds.

Eine „fuchsinophile sekretorische Degeneration", welche vielleicht eine Vorstufe der hyalinen Degeneration darstelle, beschreibt Prus (166) an grossen mononukleären Zellen (wahrscheinlich Mastzellen) im Darm des Pferdes bei Typhoid.

In der vorausgehenden Skizze haben wir die Stellung der verschiedenen Arten des Kernuntergangs zu einander und zu den Umständen, unter denen sie auftreten, etwas schärfer zu präzisieren gesucht, als, streng genommen.

[1]) Die Ansicht, dass pyknotische Kerne ganz allgemein der physiol. Altersdegeneration der Zellen entsprechen, dass dagegen „zu einer jugendlichen Zelle deutliche u. zierlich strukturierte, weniger stark färbbare ruhende Kerne gehören" — welche Pappenheim (152) Pfitzner und uns gegenüber zu widerlegen sucht, lag uns natürlich als eine verfrühte und unberechtigte Verallgemeinerung fern.

die bisherigen beschreibenden Untersuchungen dies erlauben. Es geschah das selbstverständlich nicht in der Absicht, die notwendige künftige Arbeit in dieser Hinsicht durch unzeitige Verallgemeinerungen zu schädigen, sondern im Gegenteil, um zu einer schärferen Prüfung dieser etwas konkreter als gewöhnlich und deshalb „angreifbarer" ausgedrückten hypothetischen Vorstellungen aufzufordern. Aus dem gleichen Grunde enthalten wir uns andererseits eines Versuchs noch allgemeinerer Generalisation, wie er aus unserer Darstellung sich leicht ergeben würde: in Hinsicht auf „rein aktiven", „rein passiven", „vitalen" und „kadaverösen" Charakter der Zellveränderungen. Das Absterben der Zelle bezw. des Kerns der Polyplastidenzellen ist vorläufig noch so wenig im Hinblick auf die speziellere Wirkungsart der „äusseren" Einwirkungen noch auf die Möglichkeiten, Arten und Grenzen einer eventuellen Restitution (s. Grawitz [67,67 a]) untersucht, dass eine allgemeinere Scheidung in dieser Richtung derzeit gänzlich unberechtigt und vorläufig auch noch heuristisch unfruchtbar erscheint. Zudem kann es schon jetzt als sicher betrachtet werden, dass in der weitaus grössten Zahl der Fälle die Formbilder des Absterbens aus dem Zusammenwirken sowohl der noch wirkenden inneren Ursachen (Lebensvorgänge) als auch hereinspielender äusserer Einflüsse (kadaveröse Prozesse) (195) resultieren, sodass für den einzelnen Fall von Veränderungen der Zelle, die mit dem definitiven Tode enden, vorläufig nur die Unterscheidung des „primären direkten" und des „indirekten" (akut oder langsamer ablaufenden) Todes als Grundlage für deren speziellere „Systematik" von Wichtigkeit scheint (s. auch oben).

Mit Grawitz möchten wir auf die Notwendigkeit hinweisen, die Restitutionsfähigkeit und die Vorgänge der Wiederherstellung der Zelle nach schwereren Schädigungen experimentell zu untersuchen; eine solche Prüfung müsste ebensowohl für die Entstehungsweise der nekrobiotischen Zellveränderungen als für deren relative Wichtigkeit und Bedeutung im Einzelnen quoad Leben und Zellfunktionen Aufschlüsse geben.

B. 1. Spezielle Pathologie der Zellteile.

Die oben gegebenen Auseinandersetzungen über primär und sekundär geschädigte Zellteile hatten zur Voraussetzung, dass derartige tiefergreifende Alterationen und Ausschaltungen einzelner Teile der Zelle stattfinden können, ohne dass das Leben der übrigen Teile erlischt. Die Zellphysiologie hat experimentell den Beweis erbracht, dass weder der Zellkern noch der Zelleib der untersuchten Zellen für sich existenzfähig sind; andererseits, dass gewisse Lebenserscheinungen (Lokomotion, Andauung etc. seitens des Zelleibes, Mitosen seitens des Kerns) nach Abtrennung bezw. Lähmung des einen oder anderen noch eine zeitlang möglich sind (Gruber, Hofer, Verworn, Demoor, Bokorny

u. A.) Für die Zellpathologie wie für die Zellphysiologie ergiebt sich hier die Aufgabe, diese Wechselabhängigkeit und relative Unabhängigkeit von Zellteilen — die damit als „Zellorgane" sich charakterisieren würden – nach Grenzen und besonderem Inhalt sowohl morphologisch als funktionell zu bestimmen. Wir führen im Folgenden die wichtigsten Feststellungen dieser Art, soweit uns dieselben zugänglich waren, auf.

Für das Vorkommen einer partiellen Zellschädigung giebt Loew (121, S. 7) eine Anzahl von Beispielen. Bei Pflanzenzellen sollen in der Regel zuerst Zellkern und Chlorophyll unter schädigenden Einwirkungen leiden, später erst, und oft nur sekundär infolge innerer Störungen, das Cytoplasma. Bei Spirogyra z. B. sind Trübung, Kontraktion, Verquellung des Kerns, Einziehung der Plasmastränge, infolgedessen der Kern aus seiner normalen Lage gerät, Einziehung der Lappen des Chlorophyllbandes, Verlust der spiraligen Anordnung desselben leicht zu beobachtende Erscheinungen, die oft erst beträchtlich später Gerinnung des Cytoplasma und seine Loslösung von der Zellwand nach sich ziehen. Bei 45 bis 50° fand Kreusler in den Blättchen von Fagus, Prunus, Rhizinus die Funktion des Chlorophyll-Körpers, die Assimilations-Thätigkeit aufhören, die Atmung aber erst über 50°; und ähnlich konstatierte Klebs, dass die Chlorophyllträger von Euglena deren empfindlichste Organe darstellen und beim Erwärmen schon bei 42—45° absterben. Quecksilberdämpfe schädigen ebenso wie verdünnter Ätherdunst zuerst die Chlorohyllfunktion (Ledin).

J. Demoor hat nach einer ganzen Reihe von Eingriffen (Behandlung mit H, CO_2, NH_3, Chloroform, Kälte, Vakuum), welche sämtlich die Lebensthätigkeit des Zelleibs früher und stärker schädigen resp. sistieren als jene des Kerns, die mitotischen Prozesse, soweit sie Umlagerungen etc. im Kern betrafen, in der Hauptsache vollständig regelrecht ablaufen sehen; während zur Bildung der neuen Zellmembran eine, wenn auch nur geringe, Beteiligung des Zelleibs unerlässlich scheint. Wenn Demoor aus seinen Versuchen den Schluss zieht, dass Kern und Zelleib der Sitz von zwei wesentlich verschiedenen „speziellen Thätigkeiten" seien, dass namentlich die „Atmung" im Zelleib lokalisiert scheine, so sind dem Loeb und Hardesty (120) mit Recht entgegengetreten, da diese relative funktionelle Unabhängigkeit zunächst ebensowohl auf quantitative Differenzen in der Reizbarkeit (verschiedene Höhe von Reizschwelle und Reizmaximum) als auf spezifische Unterschiede bezogen werden kann. Loeb-Hardesty fanden, dass Paramaecien bei der Erstickung in CO_2 stärkere Veränderungen des Kerns aufwiesen: derselbe verlor seine amöboide Gestalt, nahm Kugelform an, seine Granulationen wurden gröber. Dagegen zeigten sich bei Erstickung in H und N stärkere Veränderungen im Zellkörper, während der Kern weniger stark deformiert wurde. (Die ersteren bestanden in der Bildung

blasenförmiger Ausbuchtungen, welche zerplatzten, und dabei Protoplasma aus dem Zelleibe hervortreten liessen.) Auch im Vakuum (s. ob. S. 493) erhält sich nur die Reizbarkeit des Kerns, die sich in seiner spezifischen Beweglichkeit äussert, länger als jene des Zelleibs; der Kern nimmt ebenso wie der Zellleib an der Atmung teil.

J. Loeb (119) fand, dass in frisch befruchteten Seeigeleiern, wenn man ihnen Wasser entzieht, die Kernteilung kontinuierlich wie im normalen Ei vor sich geht, während die Zellteilung unterbleibt. Die Teilungen waren fast durchweg mitotisch. Dasselbe beobachtete H. Driesch bei Herabsetzung der Konzentration unter gewisse Grenzen (hinsichtlich der Diskussion Loebs mit Morgan s. 141 und 119).

Loeb deutet beide Erscheinungen dahin, dass in beiden Fällen „Wasser-Starre" (und ein Gleiches gilt für die Erscheinungen an den oberen und unteren Temperaturgrenzen des Lebens) zunächst nur des Zelleibs eingetreten sei, indem die Reizbreite für den Kern eine beträchtlichere sei und die obere und untere Grenze der Reizbarkeit des Zelleibs in sich fasst.

Wenn in den angeführten Beispielen eine relativ weitgehende physiologische Unabhängigkeit des Zellkerns von der Kooperation, ja vom Leben des Zelleibs für eine Anzahl von Zellformen dargethan oder wahrscheinlich gemacht ist, so ist dieselbe doch jedenfalls ebensowenig wie das entsprechende Verhalten des Zelleibs bei eliminiertem Kern (s. u.) eine absolute. Hier wie dort muss es sich entweder um Funktionen handeln, für welche die sämtlichen essentiellen „Bedingungen" auch nach der Schädigung noch in dem nicht direkt betroffenen Teil (Kern, Zelleib, Chlorophyllkörper etc.) vorhanden waren und die Auslösung der betreffenden Funktion entweder bereits gegeben (z. B. für Kernteilung) war oder in dem fortlebenden Teil selbständig in Wirkung treten konnte (Reizung überlebender Zelleibsteile, Andauung seitens entkernter Zellen, „Bewegungen" des Kerns in narkotisierten Froschleukocyten). Dass der Kern für sich unabhängig vom Zelleib nicht fortzuexistieren noch irgendwie den Zelleib zu regenerieren vermag, haben die schönen Versuche Verworn's an Thalassicolla gezeigt.

Für die zahlreichen Experimente, welche durch Elimination des Kerns aus dem Zelleib die Bedeutung des ersteren für das Zelleben klarzulegen suchten, muss hier auf die zusammenfassenden Darstellungen von Verworn (Allgem. Physiol.), O. Hertwig (Die Zelle), Wilson (The Cell) verwiesen werden. Sie haben durchweg auf der einen Seite die Notwendigkeit des Kerns für die Erhaltung des Zellebens dargethan, andererseits eine Anzahl von Thätigkeiten des Zelleibs kennen gelehrt, welche auch in der kernlosen Zelle verschieden lange und vollständig noch vor sich gehen können. Leider stehen für die pathologischen Veränderungen bei den Degene-

rationen der Metazoen- spez. Säugetierzellen entsprechende Untersuchungen noch völlig aus, obgleich eine entsprechende Selbständigkeit für manche dieser Vorgänge äusserst wahrscheinlich ist. Hier mögen die Angaben Bouin's und Bokorny's kurze Erwähnung finden.

Bokorny (21) stellte an Spirogyra-, Zygnema- und Mesokarpuskulturen Untersuchungen über die spezielle Einwirkung von Ca und Mg auf die Entwicklung der Zellteile an. Die in Aluminium-Gefässen (zur Vermeidung der schädigenden Wirkung des Glases) gehaltenen Kolonien zeigen bei Ca-Mangel vor allem Verzögerung in der Chlorophyllbildung; die Chlorophyllbänder verkleinern sich stark, ohne jedoch ihre Fähigkeit zur Stärkebildung einzubüssen. Bei gleichzeitiger Abwesenheit von Ca und Mg erfährt der Kern eine sehr beträchtliche Volumsverminderung und scheint sogar verschwinden zu können (vielleicht unter Auflösung im Zelleib), ohne dass die Zelle abstürbe. Bei Mg-Mangel nimmt der Kern an Grösse ab, während die Pyrenoide sich zu vergrössern scheinen [1]).

P. Bouin (24) konnte bei den drei von ihm unterschiedenen Arten der Degeneration von Spermatocyten junger Nager (hyaline, körnige, vakuoläre Deg.) konstatieren, dass die Zelleibsveränderungen denjenigen der Kerne (Zerstreuung und Zerfall sowie Auflösung der Chromosomen) ebensowohl vorausgehen als folgen kann, dass beide also innerhalb gewisser Grenzen unabhängig von einander ablaufen können.

Das klassische Exempel für den Untergang des Kerns bei fortlebendem Zelleib stellen die Erythroblasten bezw. kernhaltigen roten Blutkörper der Säuger dar.

Man wird kaum fehlgehen, wenn man schon für die Kerne der dauernd kernhaltigen roten Blutkörperchen mit Pfitzner (187) eine „morphologische Dekonstitution“ verschieden hohen Grades annimmt, deren Fortschreiten vielleicht durch das Fortdauern gewisser Kernfunktionen hintangehalten wird. Die Kerne der Säugetiererythrocyten wandeln sich in ihren Zelleibern in gleichmässig kompakte basichromatische, ovale oder sphärische Körper um, welche Reste des oxychromatischen Netzwerkes erkennen lassen. In diesem Zustande der „Pyknose“ werden sie aus den Zellen „ausgestossen“ und erfahren nun im Plasma die weiteren, zur teilweisen oder gänzlichen Auflösung führenden Umwandlungen. Die basichromatische Färbung schlägt früher oder später, durch verschiedene „Mischformen“ hindurch, in rein oxychromatische

[1]) Siehe auch die Angaben von Loew (121 und Biol. Centralbl. 11. 1891. 269) und Danilewsky (C. r. Ac. Sc. Par. 121. 1895. 1167) über spezifische Einwirkung des P bezw. Lecithins auf den Zellkern (nachgewiesen wurde allerdings in beiden Fällen nur Erhöhung der Wachstumsintensität der behandelten Zellen — Spirogyra, Froschlaich — bei verstärkter Zufuhr der Stoffe, sodass der Nachweis einer direkten „funktionellen“ Reizung des Kerns noch aussteht).

Färbung um; der freie Kern erscheint bald angefressen, in der Wandschicht unterbrochen, von grösseren und kleineren Vakuolen durchsetzt und entzieht sich unter entsprechender Grössenabnahme schliesslich der morphologischen Untersuchung. — Der Zellleib zeigt beim Austritt des Kerns eine körnig-fädige Struktur, die häufig radiär zu einer dicht am Kern gelegenen stärkeren Körneranhäufung orientiert ist und zunächst noch erhalten bleibt; die Bildung der neuen Zellwand an der Stelle des Kernaustritts scheint schon zu der Zeit zu erfolgen, da der Kern über die Zelleibsgrenze hervorzutreten beginnt.

Innerhalb der Infusorienzelleiber verschwindet, wie erwähnt, der Meganukleus ebenfalls in der Form einer fortschreitenden Verdichtung, Verkleinerung und sekundären Abblassung, nachdem derselbe unter vorgängiger Bildung von Höckern, Knospen, bandartiger Ausziehung und Chromatinvermehrung — die Bilder erinnern in vielem an Arnolds Bilder von indirekter Fragmentierung — zerfallen ist[1]).

Der oben erwähnten geringeren Resistenz des Zelleibs gegen die Einwirkung von Wasser, thermischen und manchen chemischen Schädigungen steht gegenüber eine stärkere Empfindlichkeit des Kerns für elektrische Reize (Klemm, s. ob.) sowie für gewisse chemische Schädigungen (Ca-, Mg-Mangel, Bokorny s. ob.) Klemm hat darauf hingewiesen, dass dementsprechend in der elektrischen Schädigung der Zellen ein Mittel zur Herstellung kernloser Zellen gegeben sei. Ebenso hat Gabritschewski (60a) ein Verfahren zur Erzeugung kernloser Zellen angegeben. In beiden Fällen handelt es sich freilich nur um ziemlich kurze Intervalle des Absterbens von Kern und Zelleib, da letzterer in Bälde an der primären Schädigung event. ausserdem infolge des Kernverlustes gleichfalls zu Grunde geht.

Eine frühzeitige Schädigung der Chlorophyllkörper durch äussere Einflüsse wurde bereits erwähnt (s. ob. S. 522). Ob auch die mit der Zelleibsvakuolisation Hand in Hand gehende, sofort eintretende Aufhebung der Thätigkeit der kontraktilen Vakuole bei Cocaïn- und Strychninwirkung (s. ob.) von einer direkten spezifischen Wirkung dieser Gifte, etwa auf die Wandschicht der Vakuole, herrührt, muss vorläufig unentschieden bleiben.

Nach diesem vorläufigen Überblick über die bisher bekannt gewordenen Möglichkeiten von Schädigungen, Degeneration und Zerstörung von Teilen der Zelle, welche andere Teile derselben für's erste intakt lassen oder doch nicht direkt deren Untergang nach sich ziehen, mögen im folgenden die spärlichen

---

[1]) Die Stücke können noch lange in den Körpern der exkonjugierten Tiere (Paramaecien) mit Erhaltung ihrer Struktur fortbestehen. Maupas macht auf die event. Bedeutung dieses Verhaltens für die Ernährung der Zellen aufmerksam.

Angaben über **„spezielle Pathologie von Zellteilen“**, welche uns zugänglich waren, ihre Stelle finden. Am ehesten findet man auch hier Angaben zur Pathologie der **Kernfunktionen**, speziell der **Kernteilung**: entsprechend der glücklicheren Methodik, welche uns für Untersuchung des Kerns zu Gebote steht. den relativ gröberen und charakteristischen Formwandlungen, welche seine Bestandteile darbieten.

Wir handeln hier die „Pathologie der Kernteilung“ im ganzen ab, da eine scharfe Trennung der beteiligten Elemente von Kern und Zelleib derzeit weder durchführbar noch fruchtbar erscheint.

Multipolare Mitosen sind als physiologische Vorkommnisse an mehreren Stellen nachgewiesen (Endosperm- und Pollenmutterzellen; Knochenmarksriesenzellen). Ihr häufiges Vorkommen in pathologischen Neubildungen braucht zunächst nicht, worauf Hertwig und Wilson hindeuten, auf Zellschädigung durch abnorme Stoffwechselprodukte etc. zurückgeführt zu werden[1]), sondern kann, ähnlich wie ihr Auftreten bei der Regeneration (Ströbe) auf die gesteigerte Wachstumsenergie bei gleichzeitiger reichlicher Ernährung bezogen werden. Die durch Polyspermie erzeugten multipolaren Mitosen (O. und R. Hertwig, Driesch, Wilson, Sala) folgen in ihrer Bildung anscheinend denselben Formgesetzen wie Krompecher sie für die multipolaren Mitosen aus seinen Untersuchungen an Sarkomen ableiten konnte, in Hinsicht auf ihre Orientierung zu den vorhandenen Centrosomen, und können auch, je nach der Zahl der gebildeten Teilungsfiguren, mehr oder weniger weit von Zellfurchungen gefolgt sein (rascher Untergang der unregelmässig oder gar nicht gefurchten Eier bei ausgiebiger Polyspermie — Viererfurchung des Seeigeleis beim Eintritt nur zweier Spermatosomen und Ausbildung bis zur Blastula). Insofern weist der Prozess der multiplen Kernteilung an sich auch in diesen Fällen keine besondere Abnormität auf. Die Auslösung der multipolaren Mitose dagegen stellt eine Folge der vorausgegangenen Schädigung des Zelleibs (Nicotin, Strychnin, Morphin, 31° Temperatur), genauer der verzögerten Zellwandbildung des Eindringens mehreren Spermatosomen und des Auftretens mehrerer „Attraktionssphären“ dar, sodass sich dieselbe vielleicht denjenigen Prozessen zurechnen lässt, die an den „Elementen“ der Kernteilung noch in entsprechender Koordination ausgeführt werden können, wenn der übrige Zelleib bereits eine mehr oder weniger tiefgreifende Schädigung erfahren hat. Dass die direkte „Auslösungsursache“ der multiplen Teilung hier und in den noch anzuführenden Beispielen in dem Auftreten multipler „Centralkörper“ liegt, erscheint naheliegend, aber zur Zeit nicht erwiesen.

Von besonderem Interesse sind die frühesten hierhergehörigen Unter-

[1]) Analog der Entstehung multipolarer Mitosen am Seeigelei (O. u. R. Hertwig), in Zellen des Salamanderschwanzes (Galeotti) nach chemischen und anderen Schädigungen.

suchungen von O. und R. Hertwig (87). Schwefelsaures Chinin, in 0,05 % Lösung[1]), bewirkt nach 20–30 Min. langer Einwirkung auf Eier von Strongylocentrotus zunächst eine Rückbildung der Strahlungsfiguren sowie der Kernsegmente: die letzteren vergrössern sich im Äquator der Spindel, wandeln sich in kleine Vakuolen um, in denen das Chromatin sich netzförmig anordnet, und verschmelzen schliesslich zu einem einzigen bläschenförmigen Kern. Dieser tritt alsdann, indem statt der ursprünglichen zwei, sich vier Strahlenfiguren ausbilden, auf's neue in Teilung, bildet Tetraster oder Triaster mit etwas dislocierter vierter Strahlung, sowie weiterhin 4 Tochterkerne. Zu gleicher Zeit mit diesen Umwandlungen hat der Dotter sein früher feinkörniges Aussehen verändert und zeigt grössere und kleinere, fettartige Kugeln in der Grundmasse. — Die ferneren Teilungen laufen regelmässig ab.

Noch auffälliger sind die Erscheinungen, welche vorübergehende Abkühlung (2 bis 4° C.) der in die erste Teilung eingetretenen Eier nach sich zieht. Der Teilungsprozess sistiert augenblicklich; Protoplasmastrahlung und achromatische Spindelfigur verschwinden gleicherweise. Bei kurzdauernder Abkühlung bleibt die chromatische Kernfigur unverändert, mit der Erwärmung tritt die Strahlung rasch wieder auf, die Teilung schreitet weiter. Dagegen sind nach zweistündigem Verweilen in der Kältemischung auch die Kernsegmente verändert: verdickt, aufgequollen, aneinander gerückt und häufig verschmolzen zu mehr weniger unregelmässigen Gebilden, oder auch zu einem kompakten, höckerigen Chromatinkörper[2]). Hier tritt eine, nach dem Grade der Schädigung verschieden lange Ruhepause ein, nach deren Ablauf zwei Strahlungen sich wieder bilden und regelmässige Zweiteilung erfolgt. Die Umformung der Chromatinmassen zu Chromosomen kann direkt oder nach vorgängiger Bildung eines Kernbläschens erfolgen.

In diesen Fällen ist also, entgegen dem Verhalten der Pflanzenzellen in Demoors und Dewildemanns Versuchen (ohne dass natürlich darin ein prinzipieller Gegensatz gesucht zu werden brauchte), durch die Lähmung des Zelleibs nicht bloss ein Schwund der Strahlungen (worüber jene Autoren nicht berichten), sondern auch eine Unterbrechung und sogar Rückbildung der intranukleären Verwandlungen erzielt worden. In letzterem Umstande könnte wiederum ein Hinweis auf die Selbständigkeit des Kerns in seinen mitotischen Transformationen gesehen werden; doch scheinen uns dazu noch genauere Angaben besonders hinsichtlich des zeitlichen Auftretens der Erscheinungen in chromatischen und achromatischen Bestandteilen notwendig.

Vor allem bemerkenswert ist die Thatsache, dass entsprechend den Kern-

---

[1]) Ähnlich Chloral 0,5 %, bei 10—15 Minuten lang dauernder Anwendung.
[2]) Untersuchungen an konserviertem Material. Cf. oben S. 508 (Klemm).

segmenten und um mehrere derselben (s. 86a, Fig 2) sich zunächst selbständige neue „Kernbläschen" bilden können, die erst sekundär wieder zu einem einheitlichen Kern sich vereinigen.

M. Heidenhain (79) hat Abschnürung von Kernsprossen von chromatolytischen Kernen in Beckendrüsenzellen beschrieben, denen z. T. das „Kernsafteiweiss", nie das Chromatin fehlt (sichelförmige Wandverdickung). Meves (135) giebt an, dass bei den unten noch zu erwähnenden abnormen Teilungsvorgängen in jungen Salamanderovocyten aus den „Pseudoviierergruppen" sich wieder ruhende Kerne, somit je nach der Anzahl dieser Gruppen der chromatischen Elemente verschieden vielkernige Zellen bilden können, welche weiterhin der Degeneration verfallen. H. Rabl (167) fand bei einer längere Zeit im offenen Glas gehaltenen Salamanderlarve Bildung von reichlichen kleinen und grösseren „Nebenkernen" durch einen der Arnoldschen direkten Fragmentierung entsprechenden Vorgang (Vergrösserung des Kerns, aber nur an umschriebenen Stellen, Einschnürung, Abtrennung eines oder mehrerer Sprossen, ohne Chromatinvermehrung). Dieselben fanden sich an vielen Epithel-, Wander-, Knorpel- und Bindegewebszellen. (Bei anderen Larven fanden sich ebenfalls solche Nebenkerne, aber nur im Knorpel, besonders schön bei einer Larve, welche lange Zeit gehungert hatte. Die letztere zeigte keine Mitosen, dagegen in vielen Zellen chromatolytische Kernfiguren, sowie direkte Teilung.) In keinem Fall wurde Teilung des Zellleibs beobachtet. An normalen Larven sind echte Kernzerschnürungen selten; für die beobachteten Fälle nimmt Rabl pathologische Ursachen, vielleicht Parasiten, an. Auch Zellen mit Nebenkernen können noch in Mitose eintreten; die Nebenkerne erscheinen dabei in den Pro- und Anaphasen homogen und ohne deutliche Struktur (Umordnung, vielleicht feine Verteilung des Chromatins im Kernsaft?) Unter den Zellen der ersteren Larve fanden sich auch zurückgebliebene Schleifen von mitotischen Teilungen; dieselben sind oft nicht schlank, sondern oval oder kugelig und bilden sich vielleicht gleichfalls zu Nebenkernen um in der von Meves angegebenen Weise.

Die angeführten Beispiele würden sich leicht vermehren lassen, wenn wir weiter auf die zahlreichen Angaben über „Nebenkerne" hier eingehen könnten. Flemming, Platner, Ogata, Stolnikow, Steinhaus u. a. haben kernartige Gebilde im Zellleib gesehen und auf Kernknospung oder Austritt und Umwandlung geformter Bestandteile des Kerns zurückgeführt. Die citierten Angaben weisen darauf hin, dass einmal in gewissen Fällen, anscheinend immer von Degeneration oder wenigstens Schädigung der Zellen, neben und aus dem „Hauptkerne" auf relativ einfache Weise „selbständige", an den Vorgängen des Zelllebens vielleicht noch aktiv beteiligte (Rabl s. ob.) kleinere kernartige Gebilde entstehen können; sowie andererseits, dass anscheinend entsprechende Gebilde aus Teilstücken des bei der Karyokinese

beteiligten Kernmechanismus sich selbständig (?), oder wenigstens isoliert vom Übrigen der Kernteilungsfigur, herstellen können (s. dazu auch die unten aufgeführten Angaben Krompechers). Beides könnte dafür sprechen, dass den Elementen (oder Gruppen derselben) des Kerns eine gewisse Unabhängigkeit von einander und vom Kernganzen zukommt, vermöge deren sie, wohl in Wechselwirkung mit dem umgebenden Zellleib, kernähnliche (wie weit?) Formen zu produzieren vermögen. Es hat zur Zeit keinen Zweck, diese Möglichkeit weiter auszuspinnen, oder über die relative Wichtigkeit von Chromatin und Achromatin für und bei diesen Umwandlungen zu theoretisieren; immerhin könnten derartige Vorgänge (und so vielleicht auch die Fälle von „nukleolärer Kernhalbierung" Frenzel [58, 59a] und anderen Formen direkter Teilung des Kerns) darauf hinweisen, dass seinerzeit vielleicht auch die komplizierte Kernstruktur auf verhältnismässig einfache Grundbedingungen und Grundformen sich zurückführen lassen wird.

Eine eingehendere Erörterung hat die Frage nach der Entstehung und Bedeutung der asymmetrischen Mitosen namentlich durch die Untersuchungen Hansemanns und die daran sich knüpfende Diskussion, sowie durch Galeottis Arbeiten erfahren. Hansemann unterscheidet[1]) die asymmetrischen Mitosen, welche er nur in Carcinomen sah, von hypochromatischen Zellen (Zwergformen), die in Carcinomen und Sarkomen zur Beobachtung kamen, sowie von den Bildern der „versprengten Schleifen". Letztere sind z. T. einfach verspätete, in Zusammenhang mit der achromatischen Figur gebliebene Schleifen, die nachträglich in die Figur eintreten. Daneben giebt es aber auch „verirrte" Chromosomen, die ganz ausserhalb der Teilungsfigur oder sogar des Teilungsraumes liegen, deren Konturen verwaschen sind, und welche atrophieren und aufgelöst werden können. Galeotti und Lustig wiesen darauf hin, dass bei asymmetrischen Mitosen auch die Centrosomen von ungleicher Grösse sind, und dass darin vielleicht die (nächste) Ursache für die Entstehung der ungleichen Verteilung und Ordnung derselben liege. Von besonderem Interesse ist es, dass Galeotti nicht bloss in Carcinomen, sondern auch experimentell erzeugte asymmetrische Mitosen in Salamanderepithelien beobachtete, die in verdünnten Antipyrin-, Kokain-, Chininlösungen sich regenerierten; zugleich mit reichlichen Degenerationserscheinungen an Mitosen (s. auch 194, S. 164).

In einer neuen Untersuchung hat Galeotti (62) sich mit der experimentellen Erzeugung von Unregelmässigkeiten der Mitose noch eingehender beschäftigt. Bei Anwendung höherer Temperaturen (35—36°) zeigten die Epithelien von Salamanderschwänzen (deren Schnittwunde andauernd in sterili-

1) Siehe Studien über die Spezifizität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen. Berlin. 1893. S. 87 ff.

sierten Glasgefässen mit sterilisiertem Wasser sich befand[1]), neben Zunahme in der Zahl der Karyokinesen und multipolaren Mitosen häufige asymmetrische Mitosen und als deren Produkt hyperchromatische und hypochromatische Kerne. Dieser Reiz bringt übermässige Vermehrungsthätigkeit hervor und befördert zugleich die Erschöpfung der Lebenskraft der Zellen. Darum erscheinen in neugebildeten Geweben, welche wegen geringer Widerstandsfähigkeit am meisten unter diesem Einfluss leiden, Degenerationsformen (vakuoläre und pigmentäre).

Infolge dieser Degenerationen kann eine zweite Reihe von Anomalien der Karyokinesen auftreten, vorzüglich bestehend in Lageveränderungen der chromatischen Schleifen (Mangel an Orientierung) durch Zerreissen der verschiedenen achromatischen Elemente der Spindel, und in Alterationen der chromatischen Elemente selbst (Verschmelzung der chromatischen Elemente, Änderungen ihrer Gestalt und Färbbarkeit).

Der galvanische Strom hat keinen direkten Einfluss auf die Karyokinese, aber indirekt einen zerstörenden, indem er rückschreitende Metamorphosen verursacht, bis zur Nekrose der Gewebe, auf die er einwirkt.

Der faradische Strom übt bei passender Anwendung eher eine wohlthätige Wirkung auf die Wiederherstellung des epidermoidalen Epithels aus, indem er die direkte Zellteilung befördert; aber solche induzierte, wechselnde Ströme verhindern wahrscheinlich das Orientierungsvermögen der protoplasmatischen Elemente, welches zur Karyokinese nötig ist, und darum äussern sich die Reize zur Vermehrung fast ausschliesslich durch direkte Teilung. Ein induzierter Strom, welcher in besonders kurzen Zwischenräumen stets in derselben unterbrochenen Richtung läuft, bringt einen Zustand fortdauernder Zusammenziehung des Zellprotoplasmas hervor. Daraus kann man eigentümliche karyokinetische Figuren herleiten, die jedoch keinen pathologischen Charakter haben.

In einer längeren Auseinandersetzung wendet Galeotti sich gegen unsere Bemerkung, dass die von ihm in fettig degenerierenden Zellen beobachteten (veränderten) mitotischen Figuren ebensowohl vor dem Einsetzen der Fettentartung wie (Galeotti) in den bereits degenerierenden Zellen entstanden gedacht werden können: da die gegebenen Bilder keine Entscheidung darüber zuliessen und die erstere Annahme uns nach der gewöhnlichen Auffassung „vorderhand näherliegend" erschien. Dass die Möglichkeit zur mitotischen Teilung erst dann „aufgehoben ist, wenn die für den Mechanismus unentbehrlichen Elemente vollkommen zerstört sind", ist natürlich auch unsere Meinung: es bleibt nur die Frage, ob Centrosom und Strahlung bei stärkerer „Zelleibs"schädigung noch soweit intakt bleiben, um die für die Karyokinese

[1]) Die meisten Tiere starben bei Temperaturen über 25° infolge Infektion durch Hydrophilus fuscus.

nötigen Veränderungen einzugehen, bezw. zu „bewirken“ [1]) — oder ob beide, soweit sie vom Zellleib produziert sind, für die Mitose irrelevant sein sollten (?); andererseits, ob und wie weit in degenerierenden Zellen die zur Einleitung des karyokinetischen Prozesses nötigen „formativen“ Reize noch in entsprechende Wirksamkeit treten können. Allerdings sind dies nur Fragen und theoretische Bedenken, die einer Beantwortung durch das Experiment harren. Nach Galeotti werden die karyokinetischen Figuren bei Einwirkung degenerativer Einflüsse sehr schnell zerstört: unter Verschmelzung des Chromatins, Zerfall (und Resorption) des Cytoplasmas, Übrigbleiben unförmlicher basophiler Reste (Einwirkung von Elektrizität). „Wenn man also in den Zellen eines Gewebes, das seit längerer Zeit solchen degenerativen Einflüssen unterworfen war, Karyokinesen findet, ist es erlaubt, anzunehmen, dass dieselben während des Experiments angefangen haben, welches an schon zum Teil alterierten Epithelien unternommen wurde.“ Einen strikten Beweis für Galeottis Annahme können wir hierin nicht sehen, solange nicht ausdrücklich nachgewiesen ist, dass die Überzahl der Epithelien an den Wundrändern von Anfang an in Entartung begriffen ist, also die Möglichkeit eines sehr raschen Untergangs der jeweils bereits proliferierenden Elemente ausgeschlossen werden kann. Dasselbe gilt auch für das Ergebnis der Wärmeversuche, in welchen „die Epithelien einiger Stellen der Epidermis, oder besser gesagt, der zur Heilung der Wunde gebildeten (d. h. ?) Epithelien immer degenerative Charaktere vom ersten Augenblick der Neubildung an“ zeigen, „und auch unter den zuletzt gebildeten, immer degenerierten, Karyokinesen in allen Phasen“ aufweisen (langsame Degeneration der Karyokinesen?). Allerdings erscheint für diese Befunde die Deutung Galeottis sehr plausibel, zumal auch die allgemeine Bemerkung, mit welcher Galeotti diese Erörterung schliesst, zutreffend erscheint: dass die Funktionen bei nicht extremer Schädigung nicht plötzlich unterbrochen werden (für den vorliegenden Fall drehte sich allerdings die Frage um den Eintritt der Mitose in degenerierenden Zellen), sondern verschieden lange Zeit fortdauern können (s. ob.). „Wenn das Chromatin zum Teil zerstört ist, so ist doch das Übriggebliebene noch imstande, sich in Chromosomen zu verwandeln, wenn die Fibrillen zerrissen sind, gehen einige von den Chromosomen verloren, aber die übrig gebliebenen Fibrillen sind fähig, ihre Funktionen fortzusetzen.“ Wir wünschen nur, dass es Galeotti in Bälde gelingen möge, den experimentellen Beweis dafür zu erbringen, dass eine derartige Selbständigkeit der Elemente der Karyokinese in Wirklichkeit existiere, und Grenzen und Bedingungen derartiger Partialumbildungen festzustellen.

---

[1]) Die obigen Angaben Demoors über die Fortdauer der Mitose in gelähmten Zellleibern lassen diese Möglichkeit auch für die fettige etc. Degeneration untersuchungswert erscheinen.

In jungen Ovocyten von ausgewachsenen Larven von Salamandra maculosa (gleich nach der geschlechtlichen Differenzierung, Stadium des engmaschigen Chromatinnetzwerks) beschrieb Meves (135) eigentümliche mitotische Prozesse, die stets mit der Degeneration der Zellen enden und von ihm als einleitende Phasen verfrüht auftretender abnormer Richtungsteilungen angesehen werden. Nach der Bildung eines feinfädigen Knäuels und Längsspaltung der Knäuelfäden verkürzen und verdicken sich die auffällig weit von einander entfernten Spalthälften, verkleben und bilden unregelmässige Körper, die in „Pseudoviserergruppen" zerfallen können. Weiterhin wandern die chromatischen Elemente nach Schwund der Kernmembran gegen die Peripherie der Zelle, während im Centrum ein einheitliches Bläschen, zuweilen mit Korn, bestehen bleibt, von welchem achromatische Strahlen nach den Chromatinfäden ziehen. Um diese Zeit tritt dann gewöhnlich die Degeneration ein, wenn nicht vorher die oben erwähnte Rückkehr zum Ruhezustande sich einschiebt (s. S. 528). Die nur einfach vorhandene Strahlung hat sich bereits zur Zeit, da die Kernmembran noch vorhanden war, ausgebildet; eine Verdoppelung des Centrums findet nicht statt; selten geht aus dem centralen Bläschen noch eine Spindel hervor, über welche die centralwärts gewendeten chromatischen Elemente unregelmässig zerstreut sind. — Häufiger als diese mehr typischen Fälle kommen verschiedene Arten von Zerfall des Chromatins in unregelmässige Klumpen oder in eine oft sehr grosse Zahl winzig kleiner kurzer Stäbchen oder Kügelchen vor.

An dieser Stelle mag auch die **Amitose** eine kurze Erörterung erfahren: als eine Teilungsform, deren Vorkommen zwar bereits für eine ganze Anzahl von Fällen sicher gestellt ist, über deren Bedeutung — ob physiologisch, ob pathologisch, progressiv oder degenerativ — indessen noch immer keine definitive Einigung erzielt scheint.

Flemming hat in den „Ergebnissen der Anatomie" zweimal ausführlicher seine Stellung zu der Frage präzisirt. Unter Würdigung der bei Wirbellosen nachgewiesenen generativen Bedeutung der Amitose stellte er (Arch. f. mikr. Anat. Bd. 37. 1891. S. 291) die Vermutung auf, dass „die Amitose in den Geweben der Wirbeltiere — sowie der höheren Pflanzen und vielleicht auch bei recht vielen Wirbellosen — ein Vorgang sei, der nicht mehr zur physiologischen Neulieferung und Vermehrung von Zellen führt, sondern wo er vorkommt, entweder eine Entartung oder Aberration darstellt, oder vielleicht in manchen Fällen (Bildung mehrkerniger Zellen durch Fragmentierung) durch Vergrösserung der Kernperipherie dem cellularen Stoffwechsel zu dienen hat." Diese Hypothese „trägt der Thatsache gebührende Rechnung, dass in so vielen Fällen Amitose bei degenerierendem oder doch dekadentem Zellmaterial sich findet, sie sucht aber auch eine Erklärung für die nicht wenigen Fälle zu reservieren, in denen ein Zellenersatz durch wahre Mitose sich bis jetzt nicht finden lässt, und Amitosen sicher dabei

vorkommen; und sie soll vor allem veranlassen, dass alle solche Fälle ganz genau und einwandsfrei geprüft werden, ehe man sich ein Urteil bildet." (Erg., Bd. III. 1893.)

Für die sachdienliche Würdigung der Bedeutung der Amitose ist sicher die schroffe Hervorhebung des ihr jeweils zugemessenen degenerativen oder regenerativen Charakters nicht von Vorteil gewesen. H. E. Ziegler (229) hebt in seiner auf eigene Untersuchung und eine kritische Durchmusterung der Litteratur gegründeten Studie über die biologische Bedeutung der amitotischen Kernteilung im Tierreich hervor, dass Kerne, welche sich amitotisch teilen, stets (?) durch besondere Grösse ausgezeichnet sind, und leitet daraus die Wahrscheinlichkeit ab, dass „die amitotische Kernteilung (vorzugsweise, vielleicht ausschliesslich) bei solchen Kernen vorkommt, welche einem ungewöhnlich intensiven Sekretions- oder Assimilationsprozess vorstehen"[1]; daneben ist er aber, ebenso wie vom Rath (170), der Ansicht, dass die amitotische Teilung stets das Ende einer Reihe von Teilungen andeutet;" oder, wie vom Rath dies noch schärfer ausspricht: „alle Zellen, welche einmal amitotische Teilung erfahren haben, können sich unter keiner Bedingung mehr mitotisch teilen, sie gehen vielmehr einem sicheren Untergange entgegen, doch können die Kerne sich vielleicht noch ein oder einigemale amitotisch teilen."

Es steht wohl ausser Zweifel, dass für eine derartig extreme Zuspitzung und Beantwortung der Frage nach der Potenz der amitotischen Kerne das vorhandene Material in keiner Weise hinreicht. Weshalb sollte zunächst die amitotische Kernteilung nicht schlechthin als eine Anpassung des Kernes an besondere Funktionen innerhalb der ruhenden Zelle, welche Vergrösserung der Oberfläche (Flemming, Frenzel, Ziegler u. a.) verlangen, betrachtet werden können — ebenso wie die von Korschelt und Heider, Ballowitz, Carnoy u. a. beobachteten eigentümlichen Formveränderungen des Kerns im Zusammenhang mit der Bildung bestimmter Ausscheidungen der Zelle, mit der ernährenden Funktion von Follikelzellen etc.?

In diesem Falle würden Mitose und Amitose trotz der Ähnlichkeit ihres morphologischen Resultates ebenso wie zwei andere differente Zellprozesse, etwa wie Mitose und Zellkontraktion, einander gegenübergestellt werden müssen: die aus der Teilung des Kerns (und der eventuell nachfolgenden des Zellleibs) resultierende Schaffung einer neuen „Energide" würde bei der Amitose sozusagen etwas Accessorisches, ein sekundäres Phänomen darstellen.

Ebenso wie von dem Kerne her eingeleitet, könnte z. B. eine derartige Ein- und eventuell Zerschnürung aus mechanischen Gründen (z. B. bei

---

1) Flemming bemerkt bereits hierzu, dass diese Erklärung nicht für alle von Ziegler angeführten Beispiele zutrifft und für viele Fälle auch sicher nicht ausreicht (Leucocyten).

wandernden Leukocyten) auch von Ausziehungen und Einschnürungen des Zellleibes ausgehen; und sekundär, gleichfalls „zufällig“, bis zur Trennung der lang ausgezogenen Verbindungsbrücke zwischen zwei Zellhälften führen (durch Kontraktion an irgend einem Hypomochlion oder aus „inneren Ursachen“, etwa infolge Attraktion nach zwei entgegengesetzten „Anlockungsrichtungen“ hin). Die amitotische Teilung z. B. von Leukocyten ist trotz ihres öfter erwiesenen Vorkommens noch ein relativ seltenes Ereignis; in der Thatsache, dass Mitosen in den Leukocyten der Vermehrung dienen, würde die typische Teilungseinrichtung gegeben sein, neben welcher ausserdem unter für das Zellindividuum allerdings „pathologischen“ Verhältnissen die vorübergehende oder dauernde amitotische Zerschnürung des Kerns, eventuell auch des Zellleibes, mit der Möglichkeit der Erhaltung des einen oder beider Teilstücke auftreten kann. Mit diesen Annahmen scheint nichts präjudiziert und doch den Beobachtungen eine unseres Erachtens vorläufig genügende Deutung gegeben. M. Heidenhain spricht für Leukocyten eine ähnliche Deutung der Amitose aus (79 b):

„Diese sogenannte Amitose des Kerns beim Lymphocyten, welche zur Bildung der sogenannten „mehrkernigen“ Leukocyten führt, ist überhaupt keine echte Kernteilung, denn die Tochterkerne wachsen durchaus nicht zur Grösse des Mutterkernes heran, sondern sie repräsentieren diesen noch immer in ihrer Summe. Es handelt sich mithin, selbst wenn die Kerndurchschnürung vollständig wird, doch immer nur um einen Polymorphismus der Kernmasse. Am allerwenigsten handelt es sich hier um degenerierende Leukocyten. Das ist keine degenerative Fragmentierung, denn es ist z. B. beim Salamander sehr schwer, einen „mehrkernigen“ in Chromatolyse befindlichen Leukocyten zu treffen; vielmehr haben wir in diesen Zellen immer exquisit lebenskräftige und aktionsfähige Individuen vor uns.“ Auch Lukjanow (128, S. 230) weist darauf hin, dass gewisse Formänderungen der Kerne (Fragmentierung) auf „Änderungen in der Bewegungsfunktion, wenn wir eine solche den Kernen zuschreiben“, zurückzuführen sein mögen.

Andererseits scheint es uns, dass in keinem der Fälle, in welchen unter physiologischen Verhältnissen amitotische Kernteilung mit „sekretorischer oder assimilatorischer“ Bedeutung beschrieben worden ist, ein Beweis für die Unfähigkeit derartiger Zellen zu weiterer mitotischer Teilung erbracht ist. Die Parablastkerne von Fischembryonen (H. E. Ziegler), die Kerne von Follikelzellen (Carnoy, Korschelt, Wheeler), von Epithelien des Darms, der Mitteldarmdrüse etc. (Frenzel, Korschelt, Chun, Hoyer u. a.), Drüsenzellen (vom Rath), in der Blase (Flemming, Dogiel) u. s. w.; ebenso die so häufigen Doppelkerne der Leberzellen von Säugetieren, die mehrfachen Kerne resorbierender Zellen: alle diese Gebilde können deshalb, weil etwa ihre Fähigkeit zu mitotischer Regeneration nicht bewiesen, oder weil sie „am Ende“ irgend einer Differenzierungsreihe stehen, noch nicht ohne weiteres

als teilungsunfähig angesehen werden. Die Bedeutung der Amitose in Hodenzellen (Meves, vom Rath, Reinhardt) ist vorläufig noch unklar; es könnte sich hier sehr wohl, wie Meves will, um einen „progressiven" Vorgang handeln, der nach dem winterlichen Ruhestadium im Frühjahr einsetzt.

Wir müssen es uns leider versagen, diesen Exkurs über die Deutung der Amitose im allgemeinen weiter auszuführen; jedenfalls dürfte nach dem Gesagten die Fragestellung, ob degenerativ, ob progressiv, für die genannten Fälle von direkter Teilung eine solche sekundärer Ordnung sein, gegenüber der primären Frage nach der jeweiligen funktionellen Bedeutung oder der Entstehungsursache der Kernverdoppelung. Man kann bei dem gegenwärtigen Stande der Erfahrungen sehr wohl die Vorstellungen vereinbaren, dass die Mitose die einzige typische Vermehrungsform für Kern und Zelle sei, und dass trotzdem amitotisch geteilte Kerne an sich nichts an ihrer Lebens- und Regenerationsfähigkeit eingebüsst haben. Eine Einteilung der Amitosen in degenerative und regenerative (Löwit) würde natürlich unter diesen Umständen ebenfalls gegenstandslos werden; denn die Amitose kann demnach sowohl in degenerativen als in normalen Zuständen vorkommen, ohne für das Eine oder Andere charakteristisch zu sein. Andererseits wird unter manchen pathologischen Verhältnissen mehr Gelegenheit zum Auftreten der direkten Teilung und deswegen die Möglichkeit gegeben sein, dass dieselbe für gewisse Prozesse eine mehr oder weniger typische Begleiterscheinung darstellt. Wenn sich also mit diesem letzteren Umstande die eventuellen Übergänge von den Formen der Amitose zu den beim Kernuntergange zu beobachtenden Knospungen und Abschnürungen, ebenso die Vereinigung von amitotischen und chromatolytischen Erscheinungen (s. oben S. 528), wenigstens im allgemeinen, gut vereinbaren, so ergiebt sich andererseits die Frage, ob mit solcher Annahme die von einer Anzahl Autoren beschriebenen „Übergänge" zwischen Mitose und Amitose nicht kollidieren müssen. Zunächst möchten wir hier bemerken, dass die Arnold'schen Angaben über „Übergänge" zwischen Mitose und indirekter Fragmentierung zu einem Teil gewiss auf relative Mängel der damaligen Untersuchungsmethoden zurückzuführen sind. Flemming hat 1892 sich dahin ausgesprochen, dass man bisher von Übergängen nicht reden konnte; seitdem ist unseres Wissens weder von seiner noch anderer Seite eine Aufführung von Übergangsformen erfolgt. Aber in dieser Frage klingt im Grunde noch die falsche Fragestellung nach; denn es ist a priori nicht einzusehen, weshalb nicht in einer Zelle, welche etwa in Vorbereitung oder in begonnener Amitose sich befindet, eine Mitose sollte einsetzen können (vorausgesetzt, dass nicht vorherige Rundung des Kerns dazu erforderlich), oder weshalb die Chromatinanordnung in den polymorphen Kernen nicht Annäherungsbilder an die Ordnung im Knäuel oder an die Übergänge von Tochtersternen zu Tochterknäueln zeigen sollte. Für Leukocyten giebt z. B.

Gulland (71) an, dass hufeisenförmige Leukocytenkerne bis zum Stadium des Monasters diese Form beibehalten können.

Nach dem Angeführten wäre also für direkte und indirekte Fragmentierung und direkte Segmentierung im einzelnen Falle immer erst zu entscheiden, ob es sich um einen Teilungsvorgang s. str. handelt, (der dann immer von der mitotischen Vermehrungsteilung abzutrennen wäre) oder um eine einfache funktionelle Kernumgestaltung, sowie die speziellen Umstände festzustellen, unter welchen diese Umformung den Typus der „indirekten" oder „direkten" Fragmentierung annimmt. Dabei wird sich dann auch ergeben, ob eine Unterscheidung direkter „Segmentierung" von den beiden Arten von Fragmentierung (Arnold) theoretisch von Nutzen ist — dass sie praktisch verwertbar, ist hinreichend durch Arnold, Ströbe u. A. erwiesen[1]).

Schliesslich ist sogar — wenn auch nicht im Sinne von Demarbaix, van der Stricht, Tornier, Kostanecki — die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass an indirekte Fragmentierung gemahnende Formen „postmortal" vorkommen können: nachdem unsere diesbezüglichen Versuche keine Entscheidung darüber gebracht haben, wie weit die ausgiebigen Sprossungen an Kernen in steril aufbewahrten Nierenepithelien nekrobiotische oder kadaveröse Erscheinungen waren —. jedenfalls waren beides Erscheinungen, die unter entsprechenden Bedingungen (Wärme, Flüssigkeit) auch im „toten" Soma noch vorkommen können (s. indes S. 518). Untersuchungen mit den neueren Methoden an „überlebendem" Materiale könnten hier vielleicht Klarheit schaffen.

Wir haben hier noch auf die schon erwähnte Arbeit von Krompecher (109) etwas genauer einzugehen, welche die oben berührte Probleme unseres Wissens zuerst in sehr scharfer Fragestellung an pathologischem Materiale (Osteosarkom) erörtert. Zunächst sei wegen der Litteraturnachweise pathologischer Arbeiten über Amitose auf sie verwiesen. Indirekte Fragmentierung hat Krompecher nicht beobachtet, und hält die Möglichkeit offen, dass dieselbe eine Leichen- oder Degenerationserscheinung darstelle.

Eine spezielle Untersuchung widmet Krompecher der Frage nach den Übergängen zwischen Mitose und Amitose. Ebenso, wie er gleichzeitige Teilung der Kerne mehrkerniger Zellen nachzuweisen vermochte, wurden auch ruhende Kerne neben solchen, die in Mitose sich befanden, in einer Zelle gefunden, (zu unterscheiden von Mitosen invaginierter Zellen innerhalb ruhender Zellen): also ungleichzeitige mitotische Teilung der Kerne einer und derselben Zelle. Übergänge wurden nie beobachtet (indirekte Fragmentierung kam nicht zur Wahrnehmung, die Hess-Ströbeschen

---

[1]) Krompecher (109) macht darauf aufmerksam, und wie uns scheint mit Recht, dass die Zeichnungen von Ströbe u. Hess (wenigstens zum Teil) nicht als indirekte, sondern direkte Fragmentierung, bezw. Segmentierung zu betrachten sind.

Bilder indirekter Fragmentierung werden von Krompecher, wie erwähnt, als direkte Teilung aufgefasst). Wie Hess in einem Falle, so fand Krompecher mehrfach in mehrkernigen Zellen neben Zweiteilungsbildern direkte Teilungen[1]).

Ferner beschrieb Krompecher Zellen, in welchen „gleichzeitig Zeichen abgelaufener Mitose und beginnender Amitose in einem Kerne" nachweisbar waren. Er sah in Zellen mit noch bestehenden achromatischen Spindeln und längs derselben wandernden chromatischen Schleifen („durch chromatische und achromatische Strahlenkegel in ihrer Rückbildung gehemmten Kernen") „amitotische Abschnürungsvorgänge" darin bestehend, „dass sich einzelne Schleifen, Konglomerate von Schleifen oder zusammenhängende Chromatinfäden oder deren Konvolute von den Tochterkernen loslösen, im Protoplasma zerstreut liegen und oft durch chromatische Fäden mit den Tochterzellen zusammenhängen". „An all diesen, sich amitotisch teilenden Kernen konnte man nun, nur zufolge des Vorhandenseins chromatischer und achromatischer Fäden, die soeben abgelaufene Mitose direkt ablesen. So konnte ich die mitotische Teilung der Mutterkerne und die amitotische Weiterteilung der Tochterkerne direkt unter dem Mikroskope beobachten." Die Frage nach der Ursache dieser Weiterteilung der noch nicht zurückgebildeten Tochterkerne lässt Krompecher offen. Hinsichtlich des weiteren Schicksals dieser oft in sehr grosser Zahl abgeschnürten Schleifen und Konvolute derselben ist Krompecher der Überzeugung, dass ein grosser Teil der abgeschnürten Schleifen, die er oft in erstaunlich grosser Menge in einer Zelle vorfand, dem Untergange geweiht ist: sie färben sich meist sehr schlecht, sehen oft zerklüftet und gezackt aus, „machen mit einem Wort den Eindruck der Degeneration und Nekrose." Die übrigen abgeschnürten Kernstücke „machen oft den Eindruck von zu ruhenden Kernen rückgebildeten Schleifen, färben sich lichter und scheinen demnach ebenfalls dem Untergange geweiht zu sein."

Hierzu haben wir zunächst zu bemerken, dass wir auch in den von Krompecher hier als Beweis „direkter Teilung" gedeuteten Bildern einen solchen nicht erbracht sehen können. Es bleibt zunächst die Annahme frei, — und Krompecher selbst weist darauf hin, dass die Schnürstücke „zwischen ruhenden Kernen rückgebildete Schleifen" darstellen: in diesem Falle sind sie Teilprodukte des abnorm verlaufenden mitotischen Prozesses, welche selbständig und früher zur Ruhe gelangt, und eventuell von der unregelmässigen Lagerung der Schleifen etc. Unregelmässigkeiten ihrer Form beibehalten haben. Auf die Möglichkeit eines derartigen Vorganges weisten die oben citierten Beobachtungen von H. Rabl und Meves hin.

---

1) Es scheint uns allerdings fraglich, ob die angeführten Figuren 7, 8, 10, 13 auf Tafel IX in diesem Sinne zu deuten sind, da ein Beweis für direkte Teilung aus den Bildern nicht zu erbringen sein dürfte; denn „Einschnürungen, Lappen und andere Zeichen der direkten Teilung" dürfen wohl nicht als solche im gewöhnlichen Sinne gelten.

Hinsichtlich seiner weiteren theoretischen Auseinandersetzungen über das Verhältnis von Mitose und Amitose können wir Krompecher entsprechend den obenstehenden Erörterungen gleichfalls im einzelnen nicht folgen. Er argumentiert folgendermassen:

„Nach alledem sind Mitose und Amitose weiterhin nicht mehr als gesonderte, einander ausschliessende, progressive Teilungsarten zu betrachten. Beide kommen zwar als Teilung in einer Zelle nebeneinander vor und die Amitose kann der Mitose folgen; aber auf Grund meiner Untersuchungen kann nur die Mitose als eine progressive Teilungsform betrachtet werden, während die Amitose für eine regressive Teilungsform, besser gesagt Zersplitterungsform, für einen regressiven Degenerationsprozess des Kerns gehalten werden muss. Denn einmal steht es fest, dass die Mechanik der Mitose und Amitose verschieden ist; somit sind beide prinzipiell (? Ref.) verschiedene Teilungsarten. Ebenso aber steht es fest, dass beide zugleich nebeneinander in einer Zelle vorkommen, ja sogar die Amitose unmittelbar der Mitose eines Kerns nachfolgen kann. — Da nun aber die Annahme zweier prinzipiell verschiedener progressiver Teilungsarten in einer Zelle, ja in einem Kern ans Unmögliche grenzt, so bleibt nichts anderes übrig, als die Mitose allein als eine progressive, die Amitose aber als eine regressive Teilung, als eine Degenerationserscheinung zu erklären. Das Vorkommen von Amitose und Mitose in einer Zelle nebeneinander und, noch mehr, in einem einzigen Kerne aufeinander spricht direkt gegen den progressiven Charakter der Amitose und zwingt uns, sie als regressive, das heisst als Degenerationserscheinung aufzufassen. Hiermit wäre ein Beweis für den degenerativen Charakter der Amitose erbracht". Wie man sieht, spielt in dem obigen Syllogismus die unfruchtbare Gegenüberstellung der beiden Teilungsarten, welche wir oben besprachen, eine wesentliche Rolle. Einen „prinzipiellen Unterschied" wird man aus dem Neben- und Nacheinander von Mitose und Amitose in einer und derselben Zelle nur dann erschliessen können, wenn man beide als „Teilungsarten" s. str. nebeneinander stellt; andernfalls dürfte, auch wenn es sich in den betreffenden Bildern um die Resultate direkter Teilung handelt, deren Auftreten neben mitotischer Teilung „anderer" Tochterkerne nichts an sich Unverständliches darstellen.

Im Anhange an die Pathologie der Kernteilung mögen hier einige Angaben über abnorme Erscheinungen an der achromatischen Figur bezw. den Centrosomen zusammengestellt werden. Die Asymmetrie der letzteren bei asymmetrischer Mitose wurde bereits erwähnt; ebenso ihr Verhalten im Ascarisei bei niedriger Temperatur (Sala), im Seeigelei bei Chinin- und Kältewirkung. Die Angaben O. u. R. Hertwigs über das rasche Verschwinden und Wiederauftreten der Strahlungsfiguren unter verschiedenen Schädigungen, sowie die künstliche Erzeugung multipler Strahlungen und Centro-

somen in Salzlösung (Morgan [140] s. u.), im Zusammenhalte mit der raschen Entstehung einer Strahlung um das eindringende Spermatosom, vielleicht auch mit den bekannten Versuchen künstlicher Nachbildung von Teilungsfiguren und Strahlungen (Henkins, Bütschli, Roux) weisen darauf hin, dass diese Bildungen zunächst nicht an feste, präformierte Strukturen der Zellen gebunden, vielmehr eventuell von solchen (etwa den „organischen Radien" in Leukocyten) zu trennen sind; ferner, dass sie verhältnismässig tiefgreifenden, durch verschiedene Ursachen auslösbaren Prozessen ihre Entstehung verdanken: Prozesse, für welche zur Zeit die Bütschli'sche Hypothese über Protoplasma und Form- und Zusammensetzungsänderungen in demselben die nächstliegende und befriedigendste Vorstellung zu bieten scheint. Auf die Diskussion hinsichtlich der Präformation und Bedeutung der Centrosomen bezw. Astrosphären kann hier natürlich nicht eingegangen werden.

Die oben citierten Untersuchungen Morgans wurden an Sphärechinus- und Echinus-, sowie Phallusia-Eiern angestellt.

Werden befruchtete Sphärechinus- und Echinuseier in Seewasser gebracht, dem 1,5 % NaCl auf 100 ccm zugesetzt ist, so erscheinen nach 1—2 Stunden im ganzen Ei verteilt Ansammlungen einer tief färbbaren, körnigen Substanz. Dieses Archoplasma nimmt in jeder Ansammlung eine Strahlenform an, die den Astrosphären eines normalen Eies ähnlich ist. Die Sterne wandern allmählich dem Mittelpunkt des Eies entgegen, verschmelzen dort und bilden grössere Strahlensysteme oder „Sonnen". Hernach lösen sich diese Sonnen wieder auf und bilden neue sekundäre Sterne, welche den eigentlichen Sternen des sich furchenden Eies noch mehr ähnlich sehen (9 Stunden). Deutlich ausgezeichnete Strahlen gehen von einem Centralkörper aus und durch das umgebende Cytoplasma. Ein dunkler Centralkörper ist in den meisten sekundären Sternen vorhanden. Das Centrosom ist von einem klaren Hofe umgeben. Solange das Ei in einer Salzlösung bleibt, teilt sich der Furchungskern nicht. Die Vorkerne können beliebig im Ei, auch im Centrum von „Astrosphären" liegen. Werden die Eier wieder in gewöhnliches Seewasser gebracht, so verschwinden die künstlich hervorgebrachten Sterne allmählich; dann kann der Kern sich teilen und das Ei sich ungleich furchen. Sind die Eier mehrere Stunden in der Salzlösung gewesen, so zerfallen sie in kernlose Protoplasma-Klümpchen[1]). Unbefruchtete Eier des Sphärechinus, in die Salzlösung gebracht, zeigen auch diese Archoplasmacentren; aber die Ansammlung findet hier langsam statt, und die Strahlen entwickeln sich schlecht. Unreife Eier bilden in den Salzlösungen

[1]) Nach dem Zurückbringen in gewöhnliches Seewasser zeigen Eier, die lange in der Salzlösung verweilten, Unregelmässigkeiten in der Kernteilung und Furchung, Abschnürung von kernlosen Protoplasmamassen; die letzteren können zum Teil noch Sterne im Protoplasma zeigen, die aber ausser Zusammenhang mit der Teilung stehen.

keine Ansammlungen von Archoplasma, obgleich seltsame Körper sich im Nukleolus entwickeln. — Werden unbefruchtete Eier von Phallusia in Salzlösung gebracht, so entwickeln sich auch in ihnen Archoplasmasterne. Später vereinigen sich diese und bilden die grossen Sonnen.

Morgan betrachtet die Astrosphärenbildungen und deren Wanderungen etc. mit Wahrscheinlichkeit als die Folge eines durch das Salz aufs Ei ausgeübten Reizes, ähnlich jenem, welcher bei der Teilung von dem Centrosom ausgeht, also einen vitalen Vorgang, für welchen das befruchtete Ei besonders disponiert erscheint.

Über alleinige Schädigung des **Zelleibs** bezw. von Teilen desselben liegen ausser dem, was oben über spezielle Chlorophyll- und Vakuolenschädigung angeführt wurde, nur wenig Angaben vor. Bei der Untersuchung auf Altmannsche Granula wird naturgemäss der Kern zunächst vernachlässigt, sodass eine isolierte spezifische pathologische Änderung ohne Kontroluntersuchungen nicht wohl behauptet werden kann.

Galeotti hat bei seiner Untersuchung über trübe Schwellung gleichzeitige Veränderungen des Kerns (s. ob. S. 513) konstatiert. Dass er von einer „Nekrose" der Granula innerhalb des Zellleibs spricht, wurde schon erwähnt. — Ob die Angaben Demoors (s. ob. S. 502) über Fortleben der „hyalinen Substanz" in Leukocyten nach Zugrundegehen des Körnerplasmas sich weiter bestätigen werden, muss nach den Angaben Verworns über Protoplasmabewegung zweifelhaft erscheinen.

O. Israel (95) hat für die vielkernigen Protoplasmamassen („Symplast" Hanstein) von Caulerpa prolifera und anderen Siphonaceen darauf aufmerksam gemacht, dass bei Verletzungen der Pflanzen der Protoplasmakörper nur in dem Bereiche stirbt, in welchem er von der Noxe direkt getroffen wird. Das Protoplasma von Caulerpa enthält reichlich eine in Berührung mit Meerwasser schnell gerinnende Substanz, welche einen vollkommenen Schutz für den tiefergelegenen Protoplasmakörper bilden. Eine sichtbare Reaktion in dem lebenden Teile tritt nicht weiter ein, nicht einmal die Chloroplasten ziehen sich von der Grenze gegen das Tote zurück. In diesen, nicht aus getrennten Zellen, sondern aus „Energiden" (Sachs) zusammengesetzten Protoplasma-Massen scheint sich also im Gegensatz zu dem Verhalten vielzelliger Pflanzen (mit gegliederten Demarkationslinien) eine gewisse Selbständigkeit des „Protoplasmas" auszudrücken, welche die formale Reaktion genau der Lokalisierung der Schädigung entsprechen lässt. Für Caulerpa liegt die Bemerkung nahe, dass es sich um eine spezifische chemisch-physikalische „Anpassung" des Protoplasmas an die besonderen Existenzbedingungen des vielkernigen, in einer oft lädierten Zellulosewand

eingeschlossenen Körpers handle, welche eben eine „Reaktion" des nicht direkt betroffenen Protoplasmas nicht zur Auslösung kommen lässt. Indes hat Israel bereits vorher[1]) für die vielkernige Pelomyxa im Gegensatz zu den Beobachtungen Verworns über das Verhalten abgeschnittener kernloser Teile von einkernigen Rhizopoden (s. ob.) dargethan, dass nach der Durchschneidung selbst bei Vierteilung die Teilstücke keine Differenz in ihren Reaktionen zeigen; dieselben bewegen sich, senden nach einer kurzen Pause kontraktorischer Erregung ihre Fortsätze mit gleicher Lebhaftigkeit aus und können längere Zeit am Leben bleiben.

---

1) Arch. f. mikr. Anatomie. Bd. 44.

C. PATHOLOGIE DER CIRKULATION.

1. Hämorrhagie und Pigmentbildung.

Von

M. B. Schmidt, Strassburg.

---

a) Hämorrhagie.

Litteratur.

1. **Finkelstein**, Znr Kenntnis seltener Erkrankungen der Neugeborenen. Ein Fall von hämorrhagischer Diathese. Berl. klin. Wochenschr. 1895.
2. **Kuttner**, Über Magenblutungen und besonders deren Beziehung zur Menstruation. Berl. klin. Wochenschr. 1895. Nr. 7, 8, 9.

Die hämorrhagische Diathese der Neugeborenen hält Finkelstein (1) ätiologisch nicht für einheitlich: Einen kleinen Teil rechnet er zur Leukämie, eine Ansicht, der mit Rücksicht auf die fragliche Existenz einer kongenitalen Leukämie wohl nicht unbedingt beigestimmt werden kann; die übrigen Fälle sind infektiöser Natur und zwar teils mit der gewöhnlichen Pyämie resp. Septikämie identisch, oder wie Finkelstein bei einem Kind mit Blutungen aus dem Schleimhäuten und in den inneren Organen sich überzeugte, durch einen offenbar spezifischen, mit Klobs Bac. haemorrhagicus übereinstimmenden Mikroorganismus hervorgebracht, der auch bei Kaninchen injiziert zur allgemeinen hämorrhagischen Diathese führt.

Für die Bedeutung und Entstehung der sogenannten vikariierenden Menstruationsblutungen, besonders des Magens, sprechen mehrere Fälle, welche Kuttner (2) mitteilt. Die generelle Bezeichnung „vikariierend" verliert an Berechtigung, da sich herausstellt, dass diese Blutungen seltner für eine ausbleibende uterine Menstruation stellvertretend sich einstellen, bei der Mehrzahl der Patientinnen zu einer vorhandenen, oft sogar stark fliessenden Blu-

tung aus den Genitalien hinzukommen. Von besonderem Interesse ist eine Beobachtung, nach welcher das Leiden familiär in drei aufeinanderfolgenden Generationen sich wiederholte. Es scheint für die Auffassung des Prozesses wichtig, dass alle von Kuttner untersuchten Patientinnen chlorotisch oder anämisch waren und z. T. hochgradige nervöse Störungen darboten; denn daraus lässt sich der Schluss ziehen, dass es sich um reflektorisch von den Genitalien aus angeregte Kongestionen der Magenschleimhaut handelt, bei denen durch Gelegenheitsursachen, z. B. Nahrungsaufnahme oder peristaltische Bewegungen eine Gefässruptur dann hervorgerufen wird, wenn im Allgemeinen eine Neigung zur Blutung besteht, wie es bei Chlorose und Anämie der Fall ist.

b) Pigmentbildung.

Litteratur.

1. C. Biondi, Experimentelle Untersuchungen über die Ablagerung von eisenhaltigem Pigment in den Organen infolge von Hämatolyse. Zieglers Beiträge. Bd. 18. H. 1. 1895.
2. P. Carnot, Sur les injéctions des pigments. Société de biologie 1896. Nr. 32.
3. Ehrmann, Das melanotische Pigment und die pigmentbildenden Zellen des Menschen und der Wirbeltiere in ihrer Entwickelung nebst Bemerkungen über Blutbildung und Haarwechsel. Bibliotheca medica. Abt. D. II. H. 6. 1896.
4. Feindel, Sur quatre cas de neurofibromatose généralisée. Thèse de Paris 1896.
5. Derselbe, Développement d'une sarcome chez un sujet atteint de neurofibromatose généralisée. Arch. génér. de méd. 1897. Janvier.
6. A. Fischel, Über Beeinflussung der Entwickelung des Pigments. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 47. 1896.
7. Derselbe, Zur Pigmententwickelung. Anatomischer Anzeiger 1896. Bd. 12. Nr. 22.
8. W. Flemming, Über den Einfluss des Lichts auf die Pigmentierung der Salamanderlarve. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 48. H. 2. 1896.
9. Derselbe, Weitere Bemerkungen über den Einfluss von Licht und Temperatur auf die Färbung der Salamanderlarve. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 48. H. 4. 1897.
10. R. Kretz, Hämosiderin-Pigmentierung der Leber und Lebercirrhose. Beiträge zur klin. Medizin und Chirurgie, herausgegeben vom Redaktions-Comité der „Wiener klin. Wochenschr." H. 15. Wien, Braumüller, 1896.
11. Landowski, La neurofibromatose généralisée. Gazette des hôpitaux 1896. Nr. 95.
12. Lubarsch, Über das Vorkommen krystallinischer und krystalloider Bildungen in den Zellen des menschlichen Hodens. Virchows Archiv Bd. 145. 1896.
13. Derselbe, Zur Frage der Pigmentbildung. Anatomischer Anzeiger 1897. Nr. 3.
14. P. Marie, Leçons de la clinique médicale. Sur la neurofibromatose généralisée. Paris 1896.
15. P. Marie et Bernard, Neurofibromatose Généralisée. Gazette des hôpitaux 1896. p. 303.
16. A. Zeller und J. Arnold, Ein Fall von multiplen pseudomelanotischen Gasabscessen der Haut nach Erysipel. Virchows Archiv. Bd. 139. 1895.

Eine eigentümliche Form hämorrhagischer Pigmentierung, welche schon intra vitam zu der gewöhnlich postmortal entstehenden pseudomelanotischen Färbung führte, beschreiben Zeller und Arnold (16) an der Haut einer Patientin, bei der im Anschluss an Erysipel nach und nach 650 Abscesse ent-

standen waren. Die letzteren besassen durch die tiefschwarze Färbung ihrer Wandungen grosse Ähnlichkeit mit melanotischen Tumoren, heilten aber eigentümlicherweise mit weissen Narben. Offenbar handelte es sich um metastatische Herde, in denen die Hämorrhagie die Grundlage für die schwarze Farbe abgab; denn alles Pigment war eisenhaltig und der schwarze Ton rührte mit Wahrscheinlichkeit von der Bildung des Schwefeleisens her, welches hier offenbar durch die Einwirkung des bei der vitalen Gewebszersetzung produzierten Schwefelwasserstoffes entstanden war, in anderen Fällen nach Arnolds Meinung auch durch andere aus Eiweisszerfall hervorgehende Schwefelverbindungen erzeugt werden kann. Besonders bemerkenswert ist es, dass die schwarze Färbung grösstenteils diffus an den bindegewebigen und elastischen Fasern, den Membranen der Fettzellen und den Gefässwänden haftete, stellenweise auch an den roten Blutkörperchen in Lumen, ferner an dem Protoplasma der Zellen; ausserdem lagen in letzteren und neben ihnen körnige Abscheidungen gleicher Farbe. Zur Erklärung der diffusen Färbung, muss man entweder annehmen, dass im Gegensatz zu dem gewöhnlichen Modus die eisenhaltigen pigmentierten Umwandlungsprodukte der roten Blutkörchen eine Lösung gebildet haben, zu deren Zustandekommen nach Arnold möglicherweise Gase (Kohlensäure) mitgewirkt haben, oder dass der Schwefel die schwarze Farbe nicht an vorher pigmentierten Eisenverbindungen, wie dem Hämosiderin, erzeugt hat, sondern an einer ursprünglich farblosen. Denn offenbar kann bei der Zerstörung roter Blutkörperchen neben Hämatoidin und eisenhaltigem Pigment auch pigmentfreies Eisen, wahrscheinlich Eisenalbuminat gebildet werden, welches bei hämatogener Siderosis sowohl in gelöster als körniger Form extra- und intracellulär vorkommt.

Für die allgemeine Siderose, die vermehrte Ablagerung von eisenhaltigem Pigment infolge von gesteigerter Hämatolyse bringt C. Biondi (1) auf Grund experimenteller Untersuchungen an Tieren Erklärungen, welche von den bisherigen Vorstellungen wesentlich abweichen und besonders der Leber eine andere Rolle im Ablauf des Prozesses zuteilen. Er erzielte die Siderose und allgemeinen Ikterus durch Vergiftung mit Toluylendiamin. Alles eisenhaltige, in „siderofere" Zellen eingeschlossene Pigment stammt nach Biondi aus der Leber, obwohl es hauptsächlich in denjenigen Organen, in welchen die reichlichsten blutkörperchenhaltigen — „globuliferen" — Zellen auftreten, in Milz und Knochenmark, gefunden wird und deshalb bisher als eine lokale, aus diesen Vorstufen hervorgegangene Bildung angesehen wurde: die künstliche Hämatolyse bewirkt 1. Auflösung des Hämoglobins der Erythrcoyten im Plasma und hauptsächlich 2. Aufnahme von roten Blutkörperchen in Leukocyten, welche besonders in der Milz und dem gastrointestinalen Kapillarbezirke und ferner im Knochenmark vor sich geht. Von diesen Lokalitäten aus werden die globuliferen Zellen der Leber zugeführt, wo ihr Hämoglobin verarbeitet wird zu dem eisenfreien Gallenfarbstoff, der in die Gallenwege secerniert wird, und dem

eisenhaltigen Rückstand, der als Hämosiderin wieder von Leukocyten aufgenommen und mit diesen durch den Blut- und Lymphstrom über die Organe verteilt und vor allem in Milz und Knochenmark wegen der besonders günstigen Cirkulationserscheinungen, ferner in den Lymphdrüsen und selten und in unbedeutender Menge auch anderen Geweben abgelagert wird. Also ist die Siderose eines Organs nicht der Ausdruck der hämatolytischen Thätigkeit des betreffenden Organs selbst. — Viele der Thatsachen, welche Biondi bei den histologischen Untersuchungen fand, werden durch seine Theorie gut erklärt: In der Milz, wo die Siderose am stärksten ist, ebenso wie im Knochenmark, fehlten vollständig Übergangsformen zwischen den globuliferen und den sideroferen Zellen und bestanden zwischen diesen beiden Zellarten auffallende Unterschiede in der Lokalisation im Gewebe; ferner liess sich durch einen Versuch der Nachweis erbringen, dass die Zahl der sideroferen Zellen in der Milz innerhalb der 3 ersten Wochen nach der Vergiftung sich bedeutend vermehrt, viel stärker, als der Menge der gebildeten blutkörperchenhaltigen Zellen entspricht; auch die Beobachtung würde eine befriedigende Deutung finden, dass bei perniciöser Anämie gerade in der Milz, wo der Blutzerfall sehr lebhaft vor sich geht, die Pigmentierung gewöhnlich sehr gering ist. In der Leber ist das Pigment in sideroferen Zellen meist vorwiegend innerhalb der Kapillaren und in den Endothel- und Sternzellen, nur ganz selten und ganz spärlich in den Leberzellen selbst vorhanden, wenn aber ausnahmsweise in den letzteren reichlich, dann auffallend gering in den Kapillaren. Gegenüber diesen Thatsachen fehlt aber der Nachweis von globuliferen Zellen im Milzvenenblute, welcher die Annahme einer Wanderung derselben von der Milz in die Leber sichern müsste, andererseits kann der Befund von sideroferen Zellen im Blute der Lebervenen nicht als zweifelloses Zeugnis dafür angesehen werden, dass dieselben in der Leber gebildet und nun im Export begriffen waren, denn für die Milz lässt Biondi selbst zu, dass ein kleiner Teil der eingeschleppten Pigmentzellen durch das Organ hindurchtritt und jenseits desselben im Blutserum angetroffen wird. Vor allem aber muss Biondi seiner Erklärung der Siderose und der Gallenbereitung aus dem Hämoglobin der in die Leber eingeführten blutkörperchenhaltigen Zellen eine Hypothese zu Grunde legen, welche noch des Beweises harrt: dass nämlich aus dem Hämoglobin gleichzeitig zwei gefärbte Körper abgespaltet werden können, das Bilirubin, das mit der Galle die Leber verlässt, und das Hämosiderin, das an Leukocyten gebunden wieder in den Kreislauf tritt; Biondi glaubt in manchen der über die Umwandlung von Blutextravasaten und ähnliche Vorgänge bekannten Beobachtungen in der That einen Hinweis auf die Richtigkeit dieser Anschauung zu finden. — Gegenüber dem in globuliferen Zellen der Leber zugeführten Hämoglobin spricht Biondi dem in gelöstem Zustand eingeschwemmten als Material für die Galle eine ganz untergeordnete Bedeutung zu; er glaubt, dass das letztere zum grössten

Teil und rasch durch die Nieren wieder ausgeschieden wird und auch für das Zustandekommen des Ikterus keine Rolle spielt. Auffallend ist, dass eine Pigmentierung der Leberzellen selbst durch Hämosiderin bei der Siderose nach Toluylendiamin-Vergiftung nur ganz vereinzelt zur Beobachtung kam, unter Verhältnissen, welche ebenso wie die Befunde an zwei menschlichen besonders hämosiderinreichen Lebern den Schluss nahelegen, dass dazu eine Alteration der Leberzellen erforderlich sei, um das von ihnen produzierte Hämosiderin ebenso zurückzuhalten, wie häufig das Bilirubin.

Diese letztere Frage bildet einen Hauptpunkt der Untersuchungen von R. Kretz (10), welcher im Hinblick auf das häufige Zusammentreffen von Cirrhose und starker Hämosiderinpigmentierung der Leber — mindestens in der Hälfte der Fälle von Cirrhose — die Ursache dieser isolierten Färbung und ihre Beziehung zur Hämochromatose festzustellen sucht. In einem Teil der Kontrollfälle von nicht cirrhotischen Lebern bei den verschiedenartigsten Allgemeinerkrankungen lässt sich die gefundene Pigmentierung der Lebern zu der Hämochromatose in v. Recklinghausens Sinne rechnen, zu den Folgen einer allgemeinen Bluterkrankung oder grösseren Extravasation, bei der Hämoglobin in gelöster Form der Leber zugeführt und durch sie zu Hämosiderin umgewandelt wird, möglicherweise aber auch geschädigte rote Blutkörperchen in toto von den Leberzellen verarbeitet werden. Doch sind, im Vergleich zu der Häufigkeit von Blutalterationen dieser Art, die Pigmentierungen der Leber so selten, dass noch eine Vorbedingung dafür in der Leber selbst vorhanden sein muss, welche Kretz in einer gewissen Funktionsuntüchtigkeit der Zellen sieht. Für die pigmentierten Cirrhosen reicht die Annahme einer Änderung des Blutchemismus, wie sie etwa durch schwere Anämie und Kachexie bedingt sein könnte, jedenfalls allein nicht aus; ebensowenig lässt sich die Pigmentierung auf eine von der Cirrhose abhängige hämorrhagische Diathese zurückführen, denn sie ist oft viel zu massenhaft, um durch Hämorrhagien in die Leber selbst oder andere Organe erklärt zu werden; nur ein Teil des im interstitiellen Bindegewebe deponierten Pigments mag auf kleinen lokalen Diapedeseblutungen beruhen. Kretz nimmt für das Zustandekommen der Cirrhose mit Pigmentierung eine Schädigung der Blutbeschaffenheit und eine gleichzeitige Alteration der Leberzellen in Anspruch, und zwar bedingt durch eine und dieselbe Ursache. Er steht bezüglich der Lebercirrhose auf dem neueren Standpunkt, dass dieselbe nicht eine primäre Entzündung der portalen Gefässe und ihres Bindegewebes infolge einer vom Darm aus durch den Pfortaderkreislauf auf die Leber wirkenden Noxe, besonders des Alkohols ist, sondern durch eine allgemeine Intoxikation — gelegentlich Autointoxikation —, also eine Erkrankung des Gesamtblutes erzeugt wird, welche primär auf die Leberzellen wirkt und sekundär die Cirrhose herbeiführt; diese geschädigten Leberzellen verarbeiten die erkrankten roten Blutkörperchen unter Hämosiderinbildung, also

sind Cirrhose und Pigmentierung koordinierte Zustände, und damit würde diese lokale Form der Hämosiderinablagerung aus dem Rahmen der eigentlichen Hämochromatose heraustreten.

Neue Aufschlüsse über die Bildungsweise und die Schicksale des melanotischen Pigments gewann Ehrmann (3) durch seine ausgedehnten und gründlichen Untersuchungen der Eier und Embryonen von Amphibien, Schlüsse, welche nach der gleichzeitigen Durchforschung der Verhältnisse in Haut und Haaren von Mensch uud Säugetieren auch für diese allgemeinere Gültigkeit besitzen. Die Pigmentbereitung im Embryo beginnt erst nach Schluss des Medullarrohrs, kurz vor der Abschnürung der Augenlinse, und was in den Eiern und Embryonen vieler Amphibien vorher an Farbstoff vorhanden ist, ist „originäres", d. h. vom mütterlichen Ovarium denselben mitgegebenes Pigment, welches sich im Embryo nicht vermehrt, sondern nur verschiebt, um schliesslich zu schwinden; dasselbe haftet zuerst am Ektoderm, geht dann auf das von diesem abstammenden Entoderm und weiter von letzterem aufs Mesoderm und dessen Abkömmlinge, die Cutisplatte, das skeletogene Gewebe und die Rumpfmuskulatur über; alle diese Teile sind bei dem originär-pigmentlosen Embryonen zunächst frei von Farbstoff. Auch das Mesenchym, welche Ehrmann zum grössten Teil vom Mesoderm ableitet, besitzt demgemäss nur originäre Pigmentierung. Die Neubildung des melanotischen Farbstoffes im Körper, das „embryogene" Pigment, ist an ein System besonderer Zellen gebunden, welche Ehrmann „Melanoblasten" nennt und welche vom Mesoderm abstammen, aber nur an einem beschränkten Abschnitt des embryonalen Körpers aus diesem gebildet werden, sich dann schon frühzeitig differenzieren und im weiteren Embryonal- und Extrauterinleben nicht mehr aus dieser Matrix neu geschaffen werden, sondern sich nur noch durch Teilung aus sich selbst vermehren und als verzweigte Gebilde mittelst ihrer Ausläufer untereinander zu einem weit verbreiteten Netz vereinigt sind. Jenseits der frühen Embryonalperiode sind also weder Mesoderm- resp. Bindegewebszellen noch Leukocyten imstande, solche Pigmentzellen zu erzeugen und alle als Chromatophoren bekannten Gebilde des Körpers sind solche im Embryo differenzierte Melanoblasten resp. deren Teilungsprodukte. Auch auf die in der Epidermis liegenden verästigten Pigmentzellen dehnt Ehrmann seine Theorie aus — überhaupt auf alle autochthonen Farbstoff führende Elemente ausser den Ganglienzellen der Substantia nigra und den Retinazellen, für welche die genauere Untersuchung noch fehlt, — und die genetische Gleichartigkeit sämtlicher Chromatophoren der Epidermis und der Cutis steht für ihn fest, obwohl im Epithel ihre Körper kugelig und ihre Fortsätze schlanker, als in der Cutis sind. Der Übergang der Melanoblasten ins Epithel erfolgt nicht durch Einwandern, sondern durch Einwachsen des subepithelialen Netzes, indem sich Ausläufer in die intercellularen Spalten einschieben, welche oft mit Kernen versehen sind, und sich dann abtrennen, uud bald erlangen diese interepithelialen

Elemente eine Selbständigkeit insofern, als sie sich durch indirekte Teilung weiter vermehren und selbst neues Pigment produzieren, bis schliesslich ein in der Epidermis von unten nach oben aufsteigendes netzförmiges System von Zellfortsätzen, dessen zugehörige Zellkörper teils an der Coriumepidermisgrenze, teils höher oben zwischen den Epithelien liegen, zustande kommt. Gegenüber Schwalbes Meinung, dass es sich um Ausgüsse der interepithelialen Spalträume mit Farbstoff handle, bringt Ehrmann den Beweis für die zellig-protoplasmatische Natur der Pigmentfäden dadurch, dass er die Zellen mit diesen feinen Fortsätzen isolierte; nur durch Zerfall von Melanoblasten kann nach ihm gelegentlich Pigment frei in den Intercellularspalten zu liegen kommen. So sind die Melanoblasten nicht lokomotionsfähig im eigentlichen Sinne, und Verschiebungen des Pigmentes kommen nur zu stande entweder dadurch, dass neue körnchenhaltige Ausläufer von festbleibenden Zellen auswachsen, oder dadurch, dass das Pigment längs der Filarsubstanz der Zellen, und wohl infolge von Kontraktionen derselben, strömt und in vorher vorhandene pigmentfreie Fäden eintritt, welche letztere sich im farblosen Zustand auf lange Strecken hin nachweisen lassen (Biedermann), oder sich aus solchen Fortsätzen zurückzieht. Mittelst der intraprotoplasmatischen Strömungen gelangt das Pigment während der Entwickelungszeit auch aus den Melanoblasten in die Epidermiszellen selbst, nachdem zwischen letzteren und den Ausläufern der ersteren eine Verbindung eingetreten ist, und zwar versorgt ein Melanoblast mittelst seiner zahlreichen Verästelungen mehrere Epithelzellen. Durch besondere Behandlung konnte Ehrmann einzelne Melanoblasten im Zusammenhang mit Epidermiszellen isolieren und eine Regel darin erkennen, dass diese Verbindung an einer Seitenfläche oder dem distalen Pol der Epithelzelle vor sich geht, und ferner gelang es ihm, die nach Weigerts Methode gefärbten Protoplasmafasern der Epidermis sich direkt in die Pigmentlinien der Melanoblasten fortsetzen zu sehen. Dass auch von einer Epithelzelle auf die andere ein Überströmen stattfindet, wird dadurch wahrscheinlich gemacht, dass sich zwischen den Pigmentlinien der Nachbarn Verbindungsfäden nach Weigert färben lassen. Zur Verfolgung dieser in der Amphibienhaut sehr klaren Verhältnisse beim Menschen und Säugetier diente Ehrmann als Objekt die embryonale Kopfhaut. An deren Haaren konnte er von der Periode der ersten Papillenbildung an verfolgen, dass auch hier keine Entwickelung der Pigmentzellen aus dem Ektoderm erfolgt, sondern dass verzweigte Melanoblasten stets zuerst im Bindegewebe, besonders in dem dem Haarkeime unmittelbar aufliegenden auftreten und von hier erst in die Epithelschicht zwischen den Zellen einwachsen bis zur Verhornungsgrenze; ist auch die Papille der bevorzugte Standort der ersten Melanoblasten des Haares, so kann sie doch auch frei von Pigment bleiben und das Eindringen der gefärbten Zellen in die Matrix von dem den Haarzapfen umgebenden Mesoderm aus erfolgen. Im Gegensatz zu Schwalbe gewann Ehrmann

auch durch die Untersuchung des winterweissen Wiesels während des Haarwechsels die Gewissheit, dass die Pigmentbildung in den Haaren von Melanoblasten ausgeht.

Bezüglich des Materials, aus welchem die Melanoblasten das Pigment bilden, wird Ehrmann durch die Präparate von Amphibienembryonen auf das Blut und speziell auf das Hämoglobin hingewiesen. Die Entwickelung der Pigmentzellen steht räumlich und zeitlich in innigem Konnex mit dem Auftreten der Blutgefässe und der roten Blutkörperchen: die ersten Melanoblasten kommen im Kopfteil des Mesoderm, an derselben Stelle wie die ersten Blutgefässe, und zwar in nächster Nachbarschaft der letzteren zum Vorschein und schmiegen sich denselben an, scheinen sogar bisweilen Lücken in ihrer Wand provisorisch zu schliessen. Ferner tritt in ihnen, und zwar am Protoplasmagerüst haftend, die erste grünliche Färbung unmittelbar nach dem Erscheinen der ersten Erythrocyten in den Gefässen auf. Ehrmann glaubt, dass das von den letzteren gebildete Hämoglobin in die Gewebsflüssigkeit diffundiert und von den Melanoblasten aufgenommen und zu körnigem Pigment verarbeitet wird. Für diese aus der Entwickelungsgeschichte der Amphibien abgeleitete Darstellung über die Quelle des Melanin findet Ehrmann auch bei Mensch und Säugetier Bestätigungen in dem Umstand, dass häufig die Melanoblasten der Cutis in der Umgebung der Blutgefässe liegen und beim Neger dann neben den kleinen Melaninkörnchen grössere, das 3—4fache eines roten Blutkörperchens erreichende Kugeln einschliessen, welche gelbgrünlich gefärbt sind und ab und zu sogar Eisenreaktion geben, welche in der Epidermis nie mehr zu erzielen ist. Aus der Beobachtung, dass diese Kugeln durch Methylenblau smaragdgrün gefärbt werden, schliesst Ehrmann, dass sie nicht reines Pigment sind, sondern aus zweierlei Substanz, einem organischen, eiweissartigen Körper und dem diesen imbibierenden Farbstoff bestehen, und dass danach das Pigment wenigstens eine Zeitlang keine starre, sondern eine zähflüssige Masse darstellt. Die letztere Annahme würde es leichter verständlich machen, dass an verschiedenen Lokalitäten die Pigmentkörperchen verschiedene Gestalt gewinnen können, dass vor allem, was Schwalbe als Gegenbeweis gegen den Zusammenhang zwischen dem Melanin der Chorioidea und der Retina und Post zwischen dem der Cutis und Epidermis geltend gemacht haben, die Körnchen im Bindegewebe kugelig, im Epithel mehr stäbchenförmig sind, weil die Melanoblastenausläufer zwischen der Stäbchen- und Zapfenschicht der Retina, resp. zwischen den Epidermiszellen sich zu dünnen Fäden ausziehen.

Für die normalen Verhältnisse führt Ehrmann seine Melanoblastentheorie gegenüber den Anschauungen über die Bildung des Pigments in Epithel- und Bindegewebszellen oder in intercellularen Spalten, und über seinen Transport durch Leukocyten gut durch. Aber seine Versuche, dieselbe auf die pathologischen Pigmentierungen im allgemeinen auszudehnen, sind

nicht durchweg glücklich, da er die Grenze zwischen echtem Melanin und dem aus Hämorrhagien hervorgehenden Pigment nicht streng zieht. Er will schärfer, als es möglich ist, freie und celluläre Pigmentbildung in Blutextravasaten scheiden: Erstere liefert nach ihm das gewöhnliche Hämosiderin, die „hämatischen Schollen", welche aus den roten Blutkörperchen resp. ihren Trümmern, oder aus tropfenförmig ausgetretenem Hämoglobin entstehen und — entgegen unseren sonstigen Kenntnissen über die Dauerhaftigkeit dieser Körner — innerhalb weniger Wochen wieder durch Auflösung schwinden; bei dem cellulären Prozess dagegen wird frei gewordenes und im Plasma gelöstes Hämoglobin von Zellen zu Melaninkörnchen verarbeitet. In letzterer Beziehung geht Ehrmann im Interesse der Spezifizität seiner Melanoblasten so weit, sämtliche pigmentbildende Zellen für solche in seinem strengen Sinne zu erklären, auch die aus den blutkörperchenhaltigen in pigmenthaltige übergehenden Leukocyten, wie sie in Blutextravasaten aller Lokalisationen so häufig vorkommen. Nach der Ansicht der meisten Autoren sind die an Ort und Stelle von Hämorrhagien zurückbleibenden körnigen Farbstoffe gar nicht mit dem normalerweise in Haut, Haaren, Augen etc. vorkommenden Melanin zu identifizieren, und die Anerkennung der vielfältig erwiesenen Thatsache, dass lokal in Blutungen andere Zellen, besonders Leukocyten, imstande sind, rote Blutkörperchen zu körnigem Pigment zu verarbeiten — mag dasselbe auch gelegentlich nach langem Bestand morphologisch dem Melanin sehr ähnlich werden — würde seiner Theorie, dass das autochthone Pigment des Körpers durch die Thätigkeit spezifischer Zellen aus dem im Plasma gelösten Hämoglobin gebildet wird, keinen Eintrag thun. Auch die Heranziehung des Malariamelanins, als eines mit dem der normalen Haut identischen, zum Beweis des hämoglobinogenen Ursprungs des letzeren erscheint bedenklich. Denn — die Identität vorausgesetzt — würde dies Beispiel das streng aufrecht erhaltene Gesetz von der Spezifizität der pigmentbereitenden Zellen durchbrechen; ferner aber sind Unterschiede zwischen beiden Pigmenten nachgewiesen, welche ihre Gleichstellung nicht ohne weiteres gestatten.

Zum Studium der feineren Vorgänge bei dem Wechsel in der Intensität der Pigmentierung fanden Fischel (6 und 7) und im Anschluss an dessen Untersuchungen auch Flemming (8 und 9) Gelegenheit durch ihre Erfahrung, dass bei Salamanderlarven die Färbung der Haut und ebenso des Peritoneum und der Lunge willkürlich durch Temperatur und Licht sich beeinflussen lässt. Wärmegrade von 15—18° machen Larven von der gewöhnlichen schwarzen Farbe hell, Kälte macht helle dunkel, nicht momentan, sondern allmählich, und in ähnlicher Weise wirkt helles Licht bleichend, Dunkelheit vermehrt die Färbung. Zwei Vorgänge spielen sich bei diesem Abblassen an den Zellen ab: 1. wird der Pigmentgehalt darin stark vermindert, 2. erscheinen die gefärbten Zellen nicht mehr verästigt, sondern rundlich. In der Deutung dieser letzteren Bilder weichen beide Autoren von einander ab.

Während Fischel sie durch eine maximale Kontraktion der Pigmentzellen zustande kommen lässt, vertritt Flemming denselben Standpunkt wie Ehrmann, dass lediglich die Farbstoffkörnchen um den Kern herum zusammenströmen, die Zellfortsätze aber im farblosen Zustand erhalten bleiben. Fischel kommt bezüglich der Entwickelung des Pigments zu der Annahme, welche Reincke früher bereits ausgesprochen hat, dass der Farbstoff in der Zelle an ein Substrat, einen „Pigmentbildner", gebunden ist; zwar erkennt er nicht die hellen Pigmentzellen im Bauchfell der Salamanderlarve, welche Reincke als Vorstufe der dunkeln bezeichnete, als solche an, lässt aber in den späteren Pigmentzellen selbst in immer zunehmender Zahl sich Körnchen bilden, die anfangs licht sind und allmählich durch eine spezifische Thätigkeit ihrer Träger dunkeln. Ein weiteres Objekt für die Demonstration farbloser Vorstufen des Pigments fand Lubarsch (12) in den Zwischenzellen des Hodens, welche einerseits die von Reincke beschriebenen ungefärbten krystalloiden Bildungen, andererseits körniges Pigment beherbergen. Es liess sich ein gewisses Abhängigkeitsverhältnis zwischen beiden Einschlüssen erkennen derart, dass bei Existenz besonders reichlicher Krystalloide das Pigment fehlte oder spärlich war und umgekehrt, und ferner kamen oft Übergangsformen zwischen beiden vor, in denen die Krystalloide zu Körnchen von derselben Gestalt wie die pigmentierten Gebilde zerfallen, welche letztere ihrerseits noch zum Teil dieselbe Färbbarkeit mit Anilinfarbstoffen wie die Krystalloide besitzen.

Das Zusammentreffen von abnormen Hautpigmentierungen mit nervösen Störungen ist von französischen Autoren gelegentlich neuer Bearbeitungen der Neurofibrome berührt worden, welche die Häufigkeit dieser Kombination darthun. Es handelt sich um dieselben beiden Kategorien von Nävi, welche schon früher v. Recklinghausen (1882) bei dem einen seiner beiden Patienten mit multiplen Neurofibromen beobachtet hatte, um zahlreich auftretende, ca. linsengrosse kaffee- bis rotbraune Flecken und spärlicher vorkommende, intensiv braune, diffuse Färbungen an den verschiedensten Stellen des Körpers. Wegen der Regelmässigkeit des Zusammentreffens dieser Pigmentierungen mit den Hautknoten und den Nervengeschwülsten stellen Feindel (4 und 5) und Landowski (11) diese Trias als Hauptsymptome der von Pierre Marie (14 und 15) sogenannten Neurofibromatose généralisée hin. Über die Verteilung der Flecken auf der Hautoberfläche wechseln die Angaben. Der Rumpf wird von grossen und kleinen Flecken bevorzugt, das Gesicht bleibt nach Feindel und P. Marie frei, nach Landowski wird es befallen, nach letzterem sitzen ferner an den Extremitäten die grossen Nävi an den basalen, die kleinen an den distalen Abschnitten, nach Marie alle mehr an den proximalen Teilen; es scheint also hierin keine Gesetzmässigkeit zu herrschen, wohl aber ist die Anordnung der grösseren unverkennbar nicht von Zufälligkeiten abhängig. Denn am Rumpf sind sie meist länglich und halten horizontale oder schräge Richtung ein, folgen vor allem gern dem

Verlauf der Rippen, an den Extremitäten fällt ihre Längsachse mit der des Gliedes zusammen. Diese Eigentümlichkeiten der grossen Pigmentflecken machen es wahrscheinlich, dass dieselben in Abhängigkeit von einer Nervenläsion stehen, umsomehr, als nach P. Marie die Stellen mit den meisten Neurofibromen auch die meisten Pigmentflecken enthalten. Doch lässt sich diese Anschauung nicht auf alle Nävi, besonders nicht auf die punktförmigen anwenden; denn letztere sind regellos angeordnet, über die grossen Flecken ebenso wie über die sonst weisse Haut verstreut ohne jede Orientierung nach dem Nervenverlauf, ferner enthalten von den grösseren Flecken manche reichliche Haare, sind echte Naevi pilosi pigmentosi, und neben ihnen kommen in spärlicher Zahl auch Naevi vasculosi vor (P. Marie). Auf Grund dieser Thatsachen stellen P. Marie und Feindel die Hypothese auf, dass wenigstens dieser Teil der Pigmentmäler auf eine ursprüngliche Störung in der Epidermisbildung zurückzuführen sei, welche mit der Entwickelungsanomalie des vom Ektoderm abstammenden Nervensystems, welche sich in der Tumorbildung ausdrückt, auf eine Stufe gestellt werden müsse. Nach der Art des Auftretens von Tumoren und Hautflecken, wie sie P. Marie schildert, ist gewiss sowohl eine primäre Nervenschädigung mit folgender Pigmentierung, als auch eine ursprüngliche, mit der Tumorbildung koordinierte Nävusanlage denkbar, denn entweder sind 1. Molluskum und Flecken kongenital, oder 2. nur die Pigmentmäler, während die Geschwülste später kommen; oder 3. es existiert ein angeborener Molluskumknoten, dem erst im späteren Leben weitere solche und Pigmentierungen folgen.

Ein Hinweis auf eine eigentümliche Beziehung der Nebennieren zum Melanin liegt in den Resultaten, welche P. Carnot (2) gelegentlich seiner intravenösen intraperitonealen und subcutanen Injektionen von Aufschwemmung des körnigen Pigments von Augen und melanotischen Tumoren erhielt. Bei einem Hund fand er neben den gewöhnlichen, offenbar mechanischen Ablagerungen des Pigments in Leber, Milz und Lungen, 4 Tage nach der Injektion die eine Nebenniere ganz schwarz und in dieser eine oberflächliche stark degenerierte Zone, eine mittlere, in welcher die mit Farbstoff vollbeladenen Zellen im Untergang begriffen waren, und eine innere Zone mit wenig veränderten Nebennierenzellen, welche Pigment enthielten, aber solches, welches in Entfärbung begriffen schien. Carnot hält es für wahrscheinlich, dass dieses bei dem betreffenden Tier wegen der Pigmentüberfüllung sehr ausgeprägte Phänomen einem normalen Vorgang entspricht, und glaubt dieser Einverleibung und Zerstörung des Melanins in den Nebennierenzellen in geringerer Intensität bei anderen Versuchen wiederbegegnet zu sein. Die Mitteilung ist zu kurz, um ein sicheres Urteil über die Bedeutung der Beobachtungen zu gestatten.

2. Thrombose und Embolie.

Von

C. J. Eberth, Halle.

Litteratur.

Allgemeines.

1. Paul Gössel, Historische Darstellung der Lehre von der Thrombose. Neuburg a. D. 1893. 8°. 34 S. Inaug.-Dissert. Erlangen.
2. Otto Gsell, Über die Folgen künstlicher Lungenembolie bei Kaninchen. Ein experimenteller Beitrag zur Lehre vom Lungeninfarkt. Mit 1 Textfigur. Aus dem Leichenhause des Kantonspitals St. Gallen. Mitteilungen aus Kliniken und med. Instituten der Schweiz. Reihe III. 1895. H. 3. S. 184–246.
3. A. Monti, Über die pathologische Anatomie der Nervenelemente bei Hirnembolien. Boll. della società medico chirurgica di Pavia 1895. Centralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie. VI. Bd. 1895. Nr. 18. S. 746.
4. Pick, Zur Ätiologie und Genese der hyalinen Thrombose. Virchows Archiv. Bd. 138. 1894. S. 221.
5. Singer, Über eine Methode experimentelle Embolien im Centralnervensystem zu erzeugen. Prager med. Wochenschr. Jahrg. 20. 1895. Nr. 23. S. 241—242. 5 Fig.
6. Derselbe, Über experimentelle Embolien im Centralnervensystem. Aus dem Institut für experimentelle Pathologie der deutschen Universität Prag. Hierzu 1 Fig. im Text u. Taf. VI u. VII. Zeitschr. f. Heilkunde. XVIII. Bd. II. u. III. H. 1897.
7. Konrad Zenker, Über intravaskuläre Fibringerinnung bei der Thrombose. Beiträge zur patholog. Anatomie u. allgemeinen Pathologie. Bd. XVII. 1895. H. 3. S. 443—504.

Spezielles.

7a. Samuel L. Abbot, A case of Embolism of the right femoral artery apparently from cardiac weakness. Boston medical and surgical Journal 1895. Nr. CXXXII. April. p. 383.
8. Th. Axenfeld, Über mildere und gutartige metastatische Augenentzündung, sowie über doppelseitige Thrombose bei allgemeiner Sepsis. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde. XXI. Bd. Nr. 8 u. 9. 1897.
9. Barth, Plötzlicher Tod durch Verstopfung der rechten Kranzarterie. Deutsche med. Wochenschr. 1896. Nr. 16.
10. P. Bose, A case of pulmonary Embolism. Indian medical Gazette. Calcutta. 1894. Vol. XXIX. p. 258.

11. E. Bostroem, Über thrombenähnliche Bildungen am Herzen. 1 Tafel. Aus dem pathologischen Institut zu Giessen. Deutsches Archiv f. klin. Medizin. Bd. 55. 1895. Festschrift für Zenker. S. 219—239.
12. Charles Box, Thrombosis of intracranial Sinuses and cerebral Veins. Saint Thomas' Hospital Reports New Series. Vol. XXII. 1894. p. 180—181.
13. E. Bumm, Über Lungenembolie nach Operationen am Septum rectovaginale. Centralbl. f. Gynäkologie. Jahrg. XVIII. 1894. Nr. 29. S. 689—691.
14. Karl Bunger, Über Embolie der Lungenarterien. Aus der med. Klinik zu Kiel. Kiel 1895. 8°. S. 31—88. Inaug.-Diss.
15. Charrier et Apert, Retrécissement mitral. Obstruction embolique de l'Aorta abdom. et des artères iliaques. Embolie cérébrale. Bull. de la Société anat. de Paris. Nov. 1896. Tabellarische Zusammenstellung von 11 Fällen von Embolie der Aorta, worunter einige mit Rückenmarksläsionen. (Degeneration im Lendenmark und aufsteigende Degeneration der Gollschen Stränge).
16. Chiari, Thrombotische Verstopfung des Hauptstammes der rechten und embolische Verstopfung des Hauptstammes der linken Koronararterie des Herzens bei einem 32jährigen Mann. Prager med. Wochenschr. XXII. Nr. 6, 7. 1897.
17. Oskar Closs, Die thrombophlebitische Form des Puerperalfiebers. Tübingen 1895. 8°. 28 S. 4 Tafeln.
18. Debove, De la thrombose et de l'embolie. Annales de médecine scientif. et prat. Paris 1894. Année IV. p. 265—267.
19. Delatour, H. Beekmann, Thrombosis of the mesenteric Veins as a Cause of Death after Splenectomie. Read before the Brooklyn surgical Society. Nr. 15. 1894. Annals of surgery. Part 25. 1895. S. 24—28.
20. F. W. Edridge-Green, A case of Thrombosis and Rupture of the Hearth in an infant. British. med. Journal 1895. Nr. 1796. S. 1202.
21. Arthur af Forselles, Ein Fall von Thrombose des Sinus cavernos. Finska Läkaresällskapits Handl. Bd. XXXVI. H. 3. Centralbl. f. allg. Pathologie. Bd. VII. 1895. S. 934. Von einem Furunkel des Gesichts ausgehende Thromben der Gesichtsvenen und Sinus cavernosus.
22. A. Fränkel, Seltene Ausgänge und Komplikationen der Influenza. Sitzber. der Berliner med. Gesellsch. 19. III. 1897.
23. L. Galliard, Thrombose veineuse et gangrène. Médecine moderne. Paris 1894. Année V. S. 861—864.
24. Eduard Garmsen, Ein Fall von hämorrhagischer Infarcierung des Dünndarms nach Thrombose der Pfortader. Aus dem patholog. Institut in Kiel. 1895. 8°. 18 S. Inaug.-Diss. Kiel.
25. G. A. Gibson, Two Drawings of a case of Thrombosis of the cerebral Sinuses. Transactions of the medico-chirurgical Society of Edinburgh, New Series. Vol. 14. 1894/95. p. 201.
26. Emil Grosskurth, Über die Embolie der Arteria mesaraica sup. Aus dem patholog. Institut in Giessen. 1895. 8°. 34 S. Inaug.-Diss.
27. P. Haushalter et G. Etienne, Trois cas de thrombose de la veine cave inférieure. Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie. Année 43. 1896. Nr. 69. p. 817—818.
28. Rud. Heiligenthal, Ein Fall von ausgedehnter marantischer Thrombose im Gebiete der Vena cava sup. Leipzig 1893. 8°. 20 S. Inaug.-Dissert. Tübingen.
29. J. Herrnheisser, Über experimentelle Erzeugung von Embolien der Blutgefässe im Innern des Auges. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. Jahrg. XXXIII. 1895. Sept. S. 315—327.
30. Eugen Hinze, Ein Fall von embolischer Hemiplegie mit kortikaler Epilepsie. Berlin 1895. 8°. 29 S. Inaug.-Dissert.
31. J. Hobbs, Note sur un cas de mort subite au cours de la fièvre typhoide chez la myocardite segmentaire. Archives clinicales de Bordeaux 1895. Année IV. p. 35—38.
32. Holschewnikoff, Erwiderung betreffend: Die Ätiologie und Genese der hyalinen Thrombosen. Bd. 138. S. 221. Archiv f. pathol. Anatomie. Bd. 139. 1895. H. 1. S. 190—191.

33. A. Jansen, Erfahrungen über Hirnsinusthrombose nach Mittelohreiterungen während des Jahres 1893. Sammlung klinischer Vorträge. Neue Folge 130. Leipzig 1895. 8°. 36 S. 5 Tafeln.
34. Léon Jeannin, Contribution à l'étude de l'embolie cérébrale de la sylvienne droite Paris 1894. 4°. 63 p. Thèse.
35. Felix Johst, Über die Thrombose der Mesenterialvenen. Königsberg i. Pr. 1894. 8°. 23 S. Inaug.-Dissert.
36. W. Jürgens, Ein Fall von Embolie der Aorta abd. Aus der Hospital-Klinik von K. Dehio in Dorpat. Mit 1 Figur. Münchener med. Wochenschr. Jahrg. 41. 1894. Nr. 43. S. 843—846.
37. Justi, Beitrag zur Kenntnis der hyalinen Kapillarthrombose in Lunge und Niere. J. D. Marburg. Centralbl. f. allgem. Pathologie VII. Bd. 1896. Nr. 15. S. 556.
38. Stanislaus Iwanicki, Ein Fall von Embolie der Arteria pulmonalis mit langdauerndem Verlaufe. Wiener med. Presse. Jahrg. 36. 1895. Nr. 23. S. 894—897.
39. W. Kirchner, Über Thrombose des Sinus cavernosus bei akuter eiteriger Paukenhöhlenentzündung. Verhandlungen deutscher Naturforscher u. Ärzte. 66. Versammlung in Wien 1894. 1895. Teil 2. Abt. 2. S. 267—268.
40. J. J. Kleiber, Über das Verhältnis der Embolie zur Hämorrhagie von Gehirngefässen bei Herzklappenfehlern mit Erfahrungen aus der med. Klinik in Zürich. Basel 1894. 8°. 60 S. Inaug.-Dissert Zürich.
41. E. Kotlar, Über Herzthrombentuberkulose. Prager med. Wochenschr. 1894. Nr. 7—8. Bei 2 Individuen mit chronischer und akuter Tuberkulose war der organisierte Thrombus von reichlichen Miliartuberkeln durchsetzt. In beiden Fällen hatte die Tuberkulose der Herzwand sekundär sich auf den organisierten Thrombus fortgesetzt.
42. Krüger, Über die Betheiligung der weissen Blutkörperchen an der Gerinnung des Blutes. Sitzungsberichte der Naturforscher-Gesellschaft bei der Universität Jurjew. Bd. 10. 1893. H. 2. 1893. 1894. S. 232—235.
43. Ferd. Krumm, Zur Kasuistik gestielter Herzpolypen. Aus dem städt. Krankenhause zu Worms. 1. Abt. Deutsche Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. 54. 1895. H. 2/3. S. 189—200.
44. N. Knokow, Ein Fall von Thrombose aller unpaarigen Äste der Bauchaorta. Bolnitschnaja gaseta. Botkina 1894. Nr. 49. Russisch.
45. Laqueur, Über einen Fall von Embolie der Centralarterie mit Freibleiben des temporalen Netzhautbezirks nebst Bemerkungen über die centripetalen Pupillenfasern. 1 Tafel u. 2 Abbildungen im Text. Archiv f. Augenheilkunde. Bd. 30. 1895. H. 2/3. S. 75—91.
46. Isidor Loewenberg, Chlorose und Venenthrombose. Königsberg i. Pr. 1894. 8°. 39 S. Inaug.-Dissert.
47. R. A. Lothrop, A Report of three cases of Embolus of the mesenteric Artery with remarks on the subject. Boston medical and surgical Journal 1894. Nr. CXXXI. p. 557—559.
48. Friedrich Lusti, Beitrag zur Kenntnis der hyalinen Kapillar-Thrombose in Lunge und Niere. Aus dem patholog. Institut zu Marburg. Marburg 1894. 8°. 28 S. 1 Tafel. Inaug.-Dissert.
49. N. Grabham Lys, Pulmonary Embolism. British medical Journal 1894. Nr. 1143. S. 1126.
50. Mahler, Thrombose, Lungenembolie und plötzlicher Tod. Arbeiten aus der kgl. Frauenklinik in Dresden von G. Leopold. Bd. II. 1894.
51. Franz Manner, Ein Fall von Kombination eines Kammerscheidewanddefektes mit einem erworbenen Herzfehler. Jahrb. der Wiener k. k. Krankenanstalten. Jahrg. II für 1893: 1894. S. 720—724.
52. J. J. Matignon, Les embolies de l'Aorte abdominale. Journal de médecine de Bordeaux 1894 Année XXIV. S. 169—173.
53. Meslay, Thrombose de la veine axillaire droite. Bulletins de la Société anatomique de Paris. Année LXIX. 1894. Série V. Tome VIII. Fasc. 12. p. 477.
54. J. Neustab, Otitis media, Thrombus venae jugul. internae, venae facialis anterioris, sinus cavernosi et venae ophthalmicae dextrae. Medicina 1895. Nr. 3 (Russisch).
55. Oestreich, Totale Thrombose des Sinus longitudinalis und beider Sinus transversi. Deutsche med. Wochenschr. 1895. V. Bd. Nr. 3.

56. Oestreich, Plötzlicher Tod durch Verstopfung beider Kranzarterien. Deutsche med. Wochenschr. 1896. Nr. 10.
57. E. A. Pawlowski, Über Herzthromben. Gestielte oder wahre Polypen des Herzens. Vortrag gehalten auf der 5. Versammlung russischer Ärzte zur Erinnerung an Pirogoff in der Sektion für innere Medizin am 30. Dez. 1893. Zeitschr. f. klin Medizin. Bd. XXVI. 1894. H. 5,6. S. 482—492.
58. Karl Pichler, Ein Fall von otitischer Hirnsinus-Thrombose. Aus der med. Klinik von v. Jaksch in Prag. Prager med. Wochenschr. Jahrg. XX. 1895. Nr. 7. S. 71—72. Nr. 8. S. 82—83.
59. Hermann Ples, Embolie der Arteria mesenterica sup München 1893. 8°. 30 S. Inaug.-Dissert.
60. Pulawski, Zwei Fälle von zahlreichen Emboli im Verlaufe der Herzkrankheiten. Einiges über die sog. wahren Herzpolypen. Gazeta lekarska. Warschau 1896. Nr. 14 u. 15. Verf. hält die Diagnose eines Herzthrombus ohne Autopsie für unmöglich.
61. Rabé, Myocardite chronique avec arythmie et souffle systolique piaulant. Thrombose intracardiaque. Embolie de l'artère rénale primitive droite. Infarctus portant sur la presque totalité du rein. Bulletins de la société anatomique de Paris LXXII anée Tome XI. Mars 1897.
62. Louis Roussel, Étude sur les embolies de l'aorte abdominale. Lyon 1893. 4°. 105 S. Thèse.
63. Edmund Scherer, Über Zooid- und Oekoidbildung in den roten Blutkörperchen und ihre Beziehung zur Thrombose. Aus dem Institut für allgemeine Pathologie in Innsbruck. Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. XVII. 1896. H. 1. S. 49—67.
64. Ulrich Scheven, Zur Lehre von der atypischen Embolie. Aus dem patholog. Institut der Universität Rostock. Rostock 1894. 8°. 72 S. Inaug.-Dissert.
65. R. E. Schohfield, Two cases softening Thrombi in the Cavity of the Heart. Transactions of the pathological Society of London. Vol. 95. 1894/95. p. 43—48.
66. Michael Schwab, Über einen Fall von Thrombose der Vena cava inferior. Augsburg 1894. 8°. 39 S. Inaug.-Dissert. München.
67. R. J. H. Scott, A Case of popliteal Aneurysm followed by Embolism of the posterior tibial artery and gangrene of Foot. Transactions of the clinical Society of London 1893/94. Vol. XXVII. p. 281—284.
68. A. H. Smith, Case of Thrombosis of cerebral Sinuses. Medical Record. New York 1892. Vol. XLI. p. 187.
69. E. Hugh Snell, Notes on a case of primary Thrombosis of the superior longitudinal Sinus in Adult followed by Recovery. The Lancet 1895. Vol. II. Nr. XIX. Whole. Nr. 3769. p. 1162—1163.
70. P. Stange, Über einen Fall von Kugelthrombus im Vorhof des linken Herzens. Berlin 1893. 8°. 15. S. Inaug.-Dissert. Göttingen.
71. Joseph Starlinger, Ein Fall von miliarer Embolie des Gehirns mit Degeneration des Markes bei einem Geisteskranken. Jahrbücher für Psychiatrie. Bd. XIV. 1896. Nr. 3. S. 275—279.
72. Max v. Strauch, Über Venenthrombose der unteren Extremitäten nach Koliotomieen bei Beckenhochlagerung und Äthernarkose. Der Frauenarzt. Jahrg. X. 1895. Nr. 8. S. 341—344.
73. N. J. Mc. C. Todd, Acute ascites due to portal Thrombosis. British medical Journal 1896. Nr. 1829. p. 146.
74. P. G. Unna, Demonstration über embolische Hauterkrankungen. Verhandlungen der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Ärzte. 67. Versammlung 1891. Teil 2. Ab. 2. S. 262—263.
75. W. Gilman Thompson, Notes on intravenous Coagulation with special reference to Thrombophlebitis. A paper read before the Practitioner's Society. Febr. 1. 1895. Medical record. New York. Vol. 47. Nr. 15. Whole. Nr. 1275. p. 449—454.
76. S. Vasilenko, Thrombophlebitis suppurativa, Nephritis miliaris multiplex. Objazat. patholog. anatom. izslied stud. med. imp. Charkow Univers. 1893. I. p. 69—80.

77. Vierth, Über rückläufige Metastasen in den Lymphbahnen. Zieglers Beiträge Bd. 18. 1895. S. 515.
Vierth beschreibt einen Fall von Magenkrebs bei dem sich Krebsmetastasen der Leber, Mesenterialdrüsen, Chylusgefässe, Retroperitonealdrüsen, Nebennieren, Pleura, Halslymphdrüsen und Netzhaut fanden.
In den stark erweiterten Lymphgefässen des Darms fanden sich Leukocyten und Krebszellen der Wand aufliegend, die aber nicht kontinuierlich durch Wachstum sich ausgebreitet haben, sondern durch die rückläufige Strömung dahin gelangt sind.
78. Axel Wallgreen, Ein Fall von Thrombus der Vena cava inf. Centralbl. f. allg. Pathologie. VII. Bd. 1895. S. 933. Kasuistik. Enthält Angaben über die Ätiologie der Thrombose der Vena cava inf. auf Grund von 27 in der Litteratur beschriebenen Fällen.
79 Derselbe, Ett Fall of thrombosis of vena cava inferior. Finska Läkaresällsk handlingar XXXVII. 1895. 7 och 8. p. 364.
80. Werthheim, Thrombophlebitis gonnorrhoica. Wiener med. Presse 1895. Nr. 24. Demonstration mikroskopischer Präparate eines an Vulvovaginitis gonorrhoica erkrankten 8jährigen Mädchens.
81. Karl Westhoff, Zwei Fälle von hämorrhagischer Infarcierung des Darms nach Embolie der Art. mes. resp. Thrombose der Pfortader. Aus dem patholog. Institut des Stadtkrankenhauses in Dresden. Kiel 1895. 8°. 24 S. Inaug.-Dissert.
82. Willach, Eine Ursache der multiplen embolischen Nephritis (weisse Fleckniere) der Kälber. Deutsche tierärztliche Wochenschrift 1896. Nr. 20.
Die Erkrankung, welche teils als embolische Nephritis durch Aufnahme infektiöser Substanzen vom Darm her, teils als fibroplastische und sarkomatöse Nephritis gedeutet worden, ist erzeugt durch kleine geschlechtslose Distomeen (Cercarien) mit Mund- und Bauchsaugnapf, die oft auch noch mit Mundstachel und Schwanz versehen waren. Sie sind wahrscheinlich vom Darmkanal in die Blutgefässe und in die Nieren eingewandert.
83. J. Zawadzki u. L. E. Bregmann, Endocarditis gonorrhoica mit Embolie der Arteria fossae Sylvii, centralen Schmerzen und Ödem. Wiener med. Wochenschrift. Jahrg. 46. 1896. Nr. 8. S. 313—316. Nr. 9. S. 351—354.

Fettembolie.

84. A. Ahrens, Tödliche Fettembolie nach gewaltsamer Streckung beider Kniegelenke. Aus der Tübinger chirurg. Klinik. Beiträge zur klin. Chirurgie. Bd. XIV. 1895. H. 1. S. 235—242.
85. Beneke, Über Fettembolie. Centralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie. VI. Bd. 1895. Nr. 18. S. 713.
86. R. Biermer, Ein Fall von Fettembolie im Anschluss an die Enukleation eines Myoms. Aus der kgl. Universitätsfrauenklinik in Bonn. Centralbl. f. Gynäkologie. Jahrg. XI. 1896. Nr. 10. S. 274—277.
87. F. Colley, Über Fettembolie nach gewaltsamer Gelenkbeugung und zur Kenntnis der Entstehung von Enchondromen Centralbl. f. allgem. Pathologie. VI. Bd Nr. 9. 1895. S. 364. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. 36. 1893.
88. G. de Groubé, De l'embolisme graisseuse. Revue de chirur. 1895. Kritisch-litterarische Studie mit Erwähnung eines Falles von schwerer multipler Verletzung durch Zugentgleisung. Tödliche Fettembolie 2 Wochen nach der Verletzung.
89. Lympius, Tödliche Fettembolie in der Narkose bei Brisement forcé. Jahrbücher der hamburgischen Staatskrankenanstalten. Bd. IV. S. 460—464.

Wie schon Hauser (Ein Beitrag zur Lehre von der patholog. Fibringerinnung, Archiv f. klin. Medizin, Bd. L. S. 363, 1892.) die radienartige Gruppierung der sich bildenden Fibrinfäden um absterbende Zellen als

einen Beweis der fibrinbildenden Wirkung dieser gedeutet hat, so geschieht dies auch von Zenker (7). Zum Teil sind es Blutplättchen, zum Teil absterbendes Gefässendothel, von welchem bei intravaskulärer Gerinnung die Fibrinabscheidung ausgeht, teils intra- teils extracellulär.

Jeder Plättchenhaufen bildet gewissermassen einen Fermentherd; an der Umgrenzung der Plättchen wird das Ferment frei, diffundiert in die Umgebung und ruft da, wo es mit fibrinogener Masse znsammentrifft, sofort Fibringerinnung in dem umgebenden Plasma hervor; das Fibrin wird in Form eines aus dünnsten Fibrinfäden bestehenden Mantels um die Blutplättchenhaufen niedergeschlagen.

Nähere Beziehungen der Leukocyten zu der Fibringerinnung konnte Verfasser nicht mit Sicherheit nachweisen.

Bei der intracellulären sternförmigen Fibringerinnung bilden die absterbenden Zellen selbst die zur Fibringerinnung nötigen Substanzen. Statt dass die durch das physiologische Ableben der Zellen für diese nutzlos gewordenen verbrauchten Protoplasmasubstanzen, wie es normal geschieht, in die Form des Präglobulins von den Zellen ausgeschieden werden und in das Plasma übergehen, werden sie von den Zellen zurückgehalten, der Stoffumsatz in den absterbenden Zellen gehemmt.

Die zur Bildung des Faserstoffes notwendigen Eiweissbestandteile der abgestorbenen Zellen bedürfen nur noch des Fibrinferments, um in Faserstoff überzugehen. Das Fibrinferment wird durch die beim Absterben der Zellen entstehenden zymoplastischen Substanzen abgespalten und ist somit ein Produkt der Zellen. Fibrinbildende Substanz und Fibrinferment wären demnach in den absterbenden Endothelien bereits vorhanden.

Es ist aber auch denkbar, dass nicht die ganze Umwandlung in den Endothelien sich vollzieht, sondern, dass die absterbenden Zellen die verbrauchten Stoffe abgeben und die abgestorbenen Zellleiber hier erst von dem an fibrinogener Substanz reichen Blutplasma durchtränkt und mit der fibrinbildenden Substanz gesättigt werden; durch das in den absterbenden Zellen vorhandene Ferment kommt es hier ebenfalls zur intracellulären Fibringerinnung.

Durch Grawitz u. a. ist bekanntlich die embolische Natur des Lungeninfarkts in Zweifel gezogen worden, weil nicht in jedem Fall der Embolus nachweisbar ist und weil es bei künstlicher Embolie nicht immer gelingt. Infarcierung zu erzeugen. Die Erfahrung, dass der hämorrhagische Infarkt nie in einer normalen Lungenpartie angetroffen wird, lässt annehmen, dass zur Entstehung desselben schwere Cirkulationsstörungen als vorbereitende Ursache schon vorhanden sein müssen, zu denen noch eine die Hämorrhagie auslösende Ursache hinzutritt. Braune Induration bei Herzfehlern, chronischer Bronchialkatarrh, Peribronchitis vasculosa sind dergleichen zu Infarktbildungen führende Prozesse.

Gsell (2) versuchte diese Zweifel teils durch Embolisierung der Lunge mit Pfröpfen, die im Versuchstier durch mechanische Schädigung der Halsvenen (Quetschung) erzeugt waren, teils durch Pfröpfe aus weicheren Paraffin zu lösen.

Gsell fand nun, das jede vollständige Verlegung grösserer Lungenäste verschiedene hochgradige Veränderungen im embolisierten Gebiet hervorrief, die besonders bei behinderter Atmung (Pneumothorax) sehr schwer waren.

Geringfügiger waren die Veränderungen bei frischen künstlichen Thromben derselben Tierart.

Sowohl die blande Embolie wie solche mit infizierten Thromben desselben Materials führten zu Nekrose mit Pneumonie.

Der typische hämorrhagische Infarkt kann, wenn auch nicht häufig, embolisch erzeugt werden, aber es fehlt dem künstlichen Infarkt an der nötigen Hämorrhagie.

Ausser dem arteriellen Verschluss muss noch ein Adjuvans mitwirken, welches die Hämorrhagie begünstigt und eintreten lässt, und dieses ist meistens in der Erhöhung des Blutdruckes, speziell auch der venösen Kapillaren durch linksseitige Herzfehler und in der Kapillarektasie der braun indurierten Lunge zu sehen.

Hämorrhagisch wird der Infarkt, wenn in dem abgesperrten Bezirk nachträglich und durch ungünstige Strömungen zu spät Blut eingeführt wird, so dass Stase, Diapedesis, Drucksteigerung eintreten.

Begünstigend für die Blutung scheint die Zerteilung gröberer Pfröpfe in kleinere zu sein, wodurch besonders bei modellierbaren Pröpfen, welche ausser der grösseren Arterie lange Arterienstrecken durch Verstopfung der Seitenäste verlegen, der Kollateralkreislauf sehr erschwert wird.

Singer (5, 6) versuchte die Funktionen der basal und central gelegenen Teile des Gehirns durch experimentelle Embolie zu ermitteln. Als Injektionsmaterial dienten feine Ölfarben, wie Kobaltblau und Beinschwarz.

Bei Injektion der Arteria vertebralis von der Subclavia aus trat in vielen Fällen sofort, in anderen nach 1—2 Stunden komplette Lähmung und Sensibilitätsverlust der entsprechenden Vorderpfote auf, die 1 mal sich auch auf die Oberarm- und Schultermuskulatur erstreckte. In wenigen Fällen bleibt die Störung, in der Mehrzahl bildet sie sich vollständig oder teilweise zurück. Die motorische Lähmung schwindet oft spurlos.

Das Rückenmark zeigt sich im Zustand der weissen Erweichung (nach 2—3 Tagen) ohne jede hämorrhagische Beimischung.

Während in den embolisierten Teilen der grauen Substanz des Rückenmarkes schon nach 1 Tag keine Ganglienzellen nachweisbar sind, kann man sie in den embolisierten Spinalganglien noch nach Wochen nachweisen. Die durchsetzenden und das Ganglion verlassenden Nervenfasern zeigen aus-

gesprochene Degeneration, ein Beweis, dass diese atrophierenden Ganglien nicht mehr funktionsfähig sind.

Für die Embolisierung des Grosshirns wurde von der Carotis interna injiziert.

Beim Kaninchen erfolgt fast regelmässig Embolie der Arterien des Augenhintergrundes, beim Hunde niemals.

Basale Teile des Gehirns lassen sich bei dieser Methode nicht embolisieren, weil das Injektionsmaterial zu leicht in die Rinde geschwemmt wird; wohl aber gelingt es mit einer schwereren Injektionsmasse, Glycerinthon, welche nicht so leicht weiter getrieben wird. Es findet sich dann hämorrhagischer Infarkt der Centralganglien mit tödlichem Ausgang nach 24 Stunden.

Die Erweichungsherde zeigen im Gehirn das Bild der hämorrhagischen Erweichung. An älteren Präparaten sind die Zerfallsprodukte so vollkommen resorbiert, dass die embolisierte Rindenpartie · den Eindruck eines porencephalischen Defektes macht.

Monti (3) injizierte in die Carotis von Hunden und Kaninchen in aseptischer Flüssigkeit suspendiertes Kohlenpulver und Lykopodion. Einige Tiere erlagen wenige Stunden nach der Injektion; jene, welche die ersten 24 Stunden überlebten, erholten sich nach und nach und waren meist nach 15 Tagen von ihrer Lähmung wieder hergestellt. Schon bei den Tieren, welche Hirnembolie 5 Stunden überlebten, fanden sich charakteristische Veränderungen in den Nervenelementen, besonders an den Protoplasmafortsätzen der Zellen. Diese zeigten eine gegen die Zellkörper fortschreitende variköse Degeneration, während der nervöse Fortsatz erst später entartete, war der Zellkörper schon stark degmentiert.

Bei kleinen kapillären Embolien sind nur die gegen die alterierten Gefässe verlaufenden Fortsätze entartet, ein Verhalten, welches für die Annahme spricht, dass die Protoplasmafortsätze Ernährungsorgane der Zelle sind.

Der Fall von Chiari (16) betrifft einen 32jährigen Nephritiker, bei dem mehrere Tage vor dem Tode begünstigt durch eine Arteritis deformans des Anfangs der Aorta, eine Thrombose der Arteria coron. dextr. und dadurch partielle Myomalacia cordis eingetreten war. Bemerkenswert ist das Fehlen endarteritischer Prozesse in der rechten Kranzarterie. Der Puls war während des vermutlich nur zweitägigen Bestandes der Thrombose nur etwas langsamer, arythmisch und schwach, ein Beweis, dass trotz vollständiger Thrombose der Kranzarterie durch die Anastomosen mit der zweiten das Herz noch funktionsfähig bleibt. Erst durch Ablösung des in die Aorta ragenden Thombustheils und embolischen Verschluss der anderen Kranzarterie trat der Tod ein.

Bei einem 32jährigen Offizier, der plötzlich in der Hochzeitsnacht gestorben, fand Oestreich (56) dicht oberhalb der rechten Aortenklappe auf der Wand der Aorta einen leicht beweglichen, kirschkerngrossen, mit dünnem Stiel aufsitzenden,

teilweise gelblichgrauen, teils schwarzroten feuchten Thrombus. Bei Eröffnung des Herzens hängt er so nach unten, dass er die Abgangsöffnung der Arteria coronaria dextra vollständig verdeckt. Diese ist mit wenig flüssigem Blut gefüllt, nur an einzelnen Stellen leicht gelblich gefärbt und frei von Verkalkungen. Im Anfangsteil der linken Kranzarterie sitzt ein 1 cm langer, gelblichgrauer Embolus, dessen Beschaffenheit dem gleichartigen Teil des vorher beschriebenen Thrombus entspricht. Die linke Kranzarterie enthält wenig flüssiges Blut, die zarte Wand war stellenweise gelblich gefärbt. Über der linken Aortenklappe Verdickung, gelbliche Färbung und kleine atheromatöse Geschwüre der Intima. Sonst ist die Aorta glatt, im Brust- und Bauchteil Intima leicht gelblich gefärbt.

Obgleich der polypöse Thrombus schon längere Zeit vor der Aortenklappe gependelt, hat er doch keine Symptome (Angina pectoris) gemacht. Partieller, temporärer Verschluss der rechten Kranzarterie kann also symptomlos bestehen. Die Herzthätigkeit wird erst mit Vergrösserung des Thrombus und dem dadurch bedingten vollständigen Verschluss der rechten Kranzarterie und die embolische Verstopfung der linken aufgehoben.

Patient war bis zum Tode gesund, die Fragmentatio cordis kann wohl nur durch die agonalen Kontraktionen entstanden sein (Herz war in Diastole). Die Fragmentatio kann aber auch in systolischen Herzkammern gefunden werden und ist als Wirkung des Kranzarterienverschlusses aufzufassen.

Dass unter Umständen die Verstopfung einer Kranzarterie tödlich werden kann, zeigt der Fall von Barth (9), in dem nach mehrstündigem leichtem Unwohlsein der Tod plötzlich infolge der Verstopfung der Arteria coronaria dextra durch ein bohnengrosses Blutgerinnsel, welches diese Öffnung ganz verlegte, eingetreten ist.

Bei einem dreiwöchentlichen Kinde, welches plötzlich von Dyspnoe und Cyanose befallen wurde, fand Bostroem (11) den erweiterten rechten Vorhof dessen Perikardialblätter verwachsen waren, fast vollständig von einem prallen Tumor angefüllt, der mit breiter Basis der Wand aufsitzt. Der Tumor, welcher einen Thrombus oder Geschwulst vermuten liess, war durch eine intramurale Blutung veranlasst. Wenn dieser Fall annehmen lässt, dass manche als Herzpolypen gedeutete Befunde intramurale Blutungen sind, so spricht ein zweiter dafür, dass gestielte Herzpolypen oder Kugelthromben organisierte Varixknoten sind.

Beneke fand nach einer Amputation wegen Erfrierung der unteren Extremitäten die Venen derselben weithin mit flüssigem Fett gefüllt. Die Sektion ergab Fettembolie der Lungen und Fett in den Bronchialdrüsen.

Bei künstlicher Fettembolie (Kaninchen) wurde ein grosser Teil des Fettes in der Lunge zurückgehalten, daselbst durch den Blutstrom zerlegt und von Endothelien und Wanderzellen aufgenommen. Bei Fettembolien der Leber fand kein Übertritt von Fett in die Leberzellen statt.

In dem Fall von Colley (87) war nach Brisement forcé beider Kniegelenke ohne Knochenverletzung der Tod des 26jährigen Mädchens 24 Stunden post operat. durch starke Fettembolie in Lungen, Gehirn, Nieren, Leber, Herz, Fettdegeneration des Herzmuskels in der Umgebung der embolisierten Gefäse eingetreten. In einem anderen Fall die gleiche Veränderung des Herzmuskels, Tod nach 34 Stunden. Quelle der Fettembolie waren hier die stark verfetteten Vasti int., die bei der Operation zerrissen wurden.

Lympius (89) hat bereits 5 Minuten nach Ausführung des Brisement forcé an dem kontrakturierten Kniegelenk den Tod durch die vollständige Überschwemmung der Lungenbahnen mit flüssigem Fett und die dadurch hervorgerufene Paralyse des linken Herzens eintreten sehen. Lungenöden kam nicht mehr zur Entwickelung. Über etwaige Embolien des linken Herzens fehlen Angaben.

---

3. Ödem und Hydrops.

Von

W. Cohnstein, Berlin.

Litteratur.

1. J. Adler and S. J. Meltzer, Experimental contribution to the study of the path, by which fluids are carried from the peritoneal cavity into the circulation. The Journ. of experimental med. Vol. I. Nr. 3. 1896.
2. Asher, Ein Beitrag zur Resorption durch die Blutgefässe. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 29. S. 247.
3. Bargebuhr, Über Ascites chylosus und chyliformis. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 51. H. 2 u. 3.
4. Bauke, Zur Ätiologie des akuten angioneurotischen und umschriebenen Hautödems. Berl. klin. Wochenschr. Bd. XXIX. 6. 1892.
5. D. Benczúr und A. Csatáry, Über das Verhältnis der Ödeme zum Hämoglobin-Gehalt des Blutes. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 46. S. 478. 1890.
6. J. E. Berggrün, Bemerkungen über den lokalisierten Hydrops. Arbeiten aus dem Institut f. allg. u. experim. Pathol. d. Wiener Univ. Wien. 1890. S. 41.
7. Paul Bert et Laffont, Influence du système nerveux sur les vaisseaux lymphatiques. Compt. rend. de l'acad. d. Sc. 13 mars. 1882. p. 739.
8. Biedl und Kraus, Über die Ausscheidung der Mikroorganismen durch die Nieren. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 37. S. 1. 1896.
9. Boddaert, Über das lymphatische Ödem. Centralbl. f. allg. Pathol. u. patholog. Anat. 1894. S. 404.
10. Derselbe, De l'oedème d'origine lymphatique. Arch. de Physiol. 5 sér. Vol. VI. p. 492. 1894.
11. E. Börner, Über nervöse Hautanschwellungen als Begleiterscheinung der Menstruation und der Klimax. Volkmanns Samml. klin. Vortr. Nr. 312. S. 2251.
12. E. Botkin, Über die Löslichkeit der weissen Blutkörperchen in Peptonlösungen. Virch. Arch. Bd. 137. S. 476. 1894.
13. L. v. Brasol, Wie entledigt sich das Blut von einem Überschuss an Traubenzucker? Arch. f. [Anat. u.] Physiol. 1884. S. 211.
14. L. Camus, Recherches expérimentales sur les causes de la circulation lymphatique. Arch. de Physiol. 5 sér. Vol. VI. p. 669. 1894.
15. L. Camus et E. Gley, Recherches expérimentales sur les nerfs des vaisseaux lymphatiques. Arch. de Physiol. 5 sér. Vol. VI. p. 454. 1894.

16. Charrié, Actions des toxines sur la lymphe. Gaz. méd. de Paris. 1896. 1 août. p. 367.
17. J. Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie. II. Aufl. Berl. 1882. Bd. 1.
18. J. Cohnheim und L. Lichtheim, Über Hydrämie nnd hydrämisches Ödem. Virchows Arch. Bd. 69. S. 106. 1877.
19. J. Cohnstein und N. Zuntz, Untersuchungen über den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Geweben unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen Pflügers Arch. Bd. 42. S. 303. 1888.
20. W. Cohnstein, Die physiologische Permeabilität tierischer Membranen. Naturw. Rundschau. Bd. XI. Nr. 42. 1896.
21. Derselbe, Zur Lehre von der Transsudation. Virchows Arch. Bd. 135. S. 514. 1894.
22. Derselbe, Weitere Beiträge zur Lehre von der Transsudation und zur Theorie der Lymphbildung. Pflügers Arch. Bd. 59. S. 350. 1894.
23. Derselbe, Über die Einwirkung intravenöser Kochsalz-Infusionen auf die Zusammensetzung von Blut und Lymphe. Pflügers Arch. Bd. 59. S. 508.
24. Derselbe, Nachtrag zu der unten Nr. 23. erwähnten Abhandlung. Pflügers Arch. Bd. 60. S. 291.
25. Derselbe, Über intravenöse Infusion hyperisotonischer Lösungen. Pflügers Arch. Bd. 62. S. 58.
26. Derselbe, Über die Theorie der Lymphbildung. Pflügers Arch. Bd. 63. S. 587.
27. Derselbe, Über Resorption aus der Peritonealhöhle. Centralbl. f. Physiol. 1895. H. 13.
28. W. Cohnstein und H. Michaelis, Über die Veränderung der Chylusfette im Blute. Pflügers Arch. Bd. 65. S. 473. 1897.
29. Colin, Bulletin de l'acad. de méd. 1879. S. 1283.
30. Colson, Recherches physiologiques sur l'occlusion de l'aorte thoracique. Arch. de biologie. Vol. X. p. 131. 1890.
31. Maurice Courtois-Suffit, Oedème aiguë de la peau. Gazette des hôpitaux. 1890 Nr. 99. p. 913.
32. A. Czerny, Über Eindickung des Blutes. Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmak. Bd. 34. S. 278.
33. Th. v. Dembowski, Über die Abhängigkeit der Ödeme von Hydrämie und hydrämischer Plethora. Inaug.-Diss. Dorpat 1885.
34. G. N. Dourdouffi, Influence du système nerveux sur la production de l'œdéme. Arch. slaves de biolog. Vol. III. p. 346.
35. Emminghaus, Über die Abhängigkeit der Lymphabsonderung vom Blutstrom. Sitzungsber. d. kgl. Sächs. Acad. d. Wissensch. zu Leipzig. Phys.-math. Kl. 26. Juli 1873.
36. X. Francotte, De l'oedème hydrémique. Bullet. de l'acad. royale de méd. de Belgique. 1888. Vol. I. p. 458.
37. Gärtner, Über die Beziehungen zwischen Nierenerkrankungen und Ödemen. Wien. med. Presse. 1883. S. 673 u. 701.
38. Gärtner und Römer, Über die Einwirkung von Bakterienextrakten auf den Lymphstrom. Wien. med. Blätt. 1891. Nr. 42. S. 654.
39. Dieselben, Über die Einwirkung von Tuberkulin und anderen Bakterienextrakten auf den Lymphstrom. Wien. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 2. S. 22.
40. Gilles de la Tourette und Dutil, Contribut. à l'étude des troubles trophiques dans l'hystérie. Nouv. Iconograph. de la Salpétrière. Vol. II. 6. p. 251. 1889.
41. Grube, Hydrops articulorum intermittens. Münch. med. Wochenschr. 1894. Nr. 42.
42. H. J. Hamburger, Untersuchungen über die Lymphbildung insbesondere bei Muskelarbeit. Zeitschr. f. Biolog. Bd. 30. S. 143. 1894.
43. Derselbe, Hydrops von mikrobiellem Ursprung. Zieglers Beiträge zur patholog. Anatomie Bd. XIV. S. 443. 1893. (S. auch Deutsche med. Wochenschr. Bd. XIX. Nr. 42. 1893.)
44. Derselbe, Stauungshydrops und Resorption. Virchows Arch. Bd. 141. S. 398.
45. Derselbe, Über die Regelung der osmotischen Spannkraft von Flüssigkeiten in Bauch- und Perikardialhöhle. Arch. f. [Anat. u.] Physiol. 1895. S. 281.
46. Derselbe, Zur Lehre von der Lymphbildung. Arch. f. [Anat. u.] Physiol. 1895. S. 363.
47. Hammerschlag, Über Hydrämie. Wien. med. Presse. 1892. Nr. 24. S. 984.

48. A. Hammerschlag, Über Hydrämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 21. S. 475. 1892.
49. Hartmann, Hydrops und Albuminurie im gesunden Körper infolge besonderer Lebensweise. Berl. klin. Wochenschr. 1886. S. 612.
50. Hehn, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1873. Nr. 40.
51. R. Heidenhain, Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung. Pflügers Arch. Bd. 49. S. 209. 1891.
52. Derselbe, Über pseudomotor. Nervenwirkungen. Arch. f. [Anat. u.] Physiol. 1883. Suppl. Bd. S. 133.
53. Derselbe, Bemerkungen zu dem Aufsatze des Herrn Dr. W. Cohnstein „Zur Lehre von der Transsudation". Pflügers Arch. Bd. 56. S. 632. 1894.
54. Derselbe, Bemerkungen und Versuche betreffs der Resorption in der Bauchhöhle. Pflügers Arch. Bd. 62. S. 320. 1895.
55. H. Hensen, Die Durchgängigkeit von Membranen für Fäulnisprozesse. Zeitschr. f. Biol. Bd. 35. S. 101. 1897.
56. Hoche, Des effets primitifs des saignées sur la circulation de la lymphe. Arch. de Physiol. 1896. p. 446.
57. F. A. Hoffmann, Der Eiweissgehalt der Ödemflüssigkeiten. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 44. S. 313. 1889.
58. Derselbe, Globulinbestimmung in Ascitesflüssigkeit. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 16. S. 141.
59. Derselbe, Über den Eiweissgehalt in Ascitesflüssigkeiten. Virchows Arch. Bd. 78. S. 250. 1879.
60. Jacubowitsch, Über die Beziehungen der Hydrämie der jungen Tiere zur Pathologie der Kinder. Arch. f. Kinderheilk. Bd. XI. 3. S. 212. 1890.
61. K. W. Jankowski, Über die Bedeutung der Gefässnerven für die Entstehung des Ödems. Virchows Arch. Bd. 93. S. 259. 1883.
62. M. Joseph, Über akutes umschriebenes Hautödem. Berl. klin. Wochenschr. Bd. XXVII. 1890.
63. Kennedy, Hydrops articulorum intermittens. The Journal of the Americ. med. assoc. 1894. dec.
64. Klikowicz, Arch. f. [Anat. u.] Physiol. 1886. S. 518.
65. Kornfeld, Über kritisches Lungenödem bei kroupöser Pneumonie. Centralbl. f. klin. Med. Bd. XIII. Nr. 37. 1892.
66. Kromayer, Lymphbahnen und Lymphcirkulation der Haut. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. XIII. 9. S. 359. 1891.
67. Küssner, Hydropische Anschwellungen unklaren Ursprungs. Berl. klin. Wochenschr. 1889. Nr. 16.
68. Landerer, Die Gewebs-Spannung in ihrem Einfluss auf die örtliche Blut- und Lymphbewegung. Leipzig. 1884.
69. Lantos, Beiträge zur Lehre von der Eklampsie und Albuminurie. Arch. f. Gynäkol. Bd. 32. S. 364. 1888.
70. O. Lassar, Über Ödem und Lymphstrom bei der Entzündung. Virchows Arch. Bd. 69. S. 516. 1877.
71. W. S. Lazarus-Barlow, The Pathology of the oedema, which accompanies passive congestion. Transactions of the Royal society of London. Vol. 185. B. 2. p. 779. 1895.
72. Derselbe, Observations upon the initial rates of osmosis of certain substances in water and in fluids containing albumen. The Journ. of Physiol. Vol. XIX. p. 140. 1895.
73. Derselbe, Contribution to the study of lymph-formation with especial reference to the parts played by osmosis and filtration. The Journ. of Physiol. Vol. XIX. p. 418. 1896.
74. Leathes, Some experiments on the exchange between the blood and tissues. The Journ. of Physiol. Vol. XIX. p. 1. 1895.
75. O. Leichtenstern, Über intravenöse Kochsalzinfusion bei Verblutungen. Volkmanns Samml. klin. Vortr. N. F. Nr. 25. 1891.
76. Lesser, Berichte d. mathem.-physikal. Klasse der kgl. Sächs. Gesellsch. der Wissenschaften zu Leipzig. 20. Oktob. 1878.

77. Letourneau, De l'oedème des nouveau-nés. Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurg. 1884. p. 785.
78. Lewaschew, Études comparatives sur l'influence des deux ordres de nerfs vasomoteurs sur la circulation de la lymphe. Compt. rendues d. l'acad. d. Sc. CIII. p. 75. 1886.
79. Lewinski, Zur Pathologie des Nervus Sympathicus. Berl. klin. Wochenschr. 1885. Nr. 34/5.
80. Löwit, Centralbl. f. allgem. Pathol. 22. März 1893.
81. C. Ludwig, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. II. Aufl. Leipzig und Heidelberg. 1858.
82. Marcacci, Lo Sperimentale. 1883. Vol. II. p. 270.
83. Matthieu, Oedème rhumatismal. Arch. génér. de méd. 1885. Nov.
84. Maude, Oedema in Graves' disease. The Practitioner. Dec. 1891.
85. Lafayette B. Mendel, On the passage of sodium jodide from the blood to the lymph with some remarks on the theory of the lymph-formation. The Journ. of Physiol. Vol. XIX. p. 227. 1896.
86. Mermet, Gazette des hôpitaux. 1894. Nr. 61.
87. J. Merunowicz, Die Strömung der Bauchlymphe nach Vergiftung mit Muscarin, Nicotin und Veratrin. Arbeiten aus d. Physiol. Anstalt z. Leipzig. Bd. XI. S. 117. 1877.
88. M. Michel, Anasarque, suite de rétention d'urine. Arch. méd. belges. 1893. Juli.
89. L. Michelson, Experimentelle Studien über Lymphagoga. Inaug.-Diss. Dorpat. 1892.
90. Pierre Millard, Des oedèmes dans la maladie de Basedow. Thèse de Paris. 1888.
91. Milroy, An undescribed variety of hereditary oedema. New York med. journ. 1892. Nov. 5.
92. Mitchell, Les lésions des nerfs et de leur conséquence. Traduct. par Dostre. Paris. 1874. p. 185.
93. Möbius, Ödem bei Morbus Basedowii. Schmidts Jahrb. Bd. 230. S. 135.
94. Hermann Müller, Über paroxysmales angioneurotisches Lungenödem. Korrespondenz-Blatt f. Schweizer Ärzte. Bd. XXI. Nr. 14. 1891.
95. J. Munk, Über interstitielle Resorption. Sitzungsber. d. Physiol. Gesellsch. z. Berlin. 20. Jahrg. Nr. 12. S. 25. 1895.
96. Nasse, Zwei Abhandlungen über Lymphbildung. Univ. Programm. Marburg 1872.
97. Neisser, Diskussion z. d. Vortrag von M. Joseph. Auf dem Dermatologen-Kongress zu Breslau 1889.
98. E. Neuenkirchen, Über die Verwertbarkeit des spezifischen Gewichts und des Eiweissgehaltes pathologischer Trans- und Exsudate zur klinischen Beurtheilung derselben. S. Petersburger med. Wochenschr. 1889. Nr. 13. S. 103.
99. Orlow, Einige Versuche über die Resorption in der Bauchhöhle. Pflügers Arch. Bd. 59. S. 170.
100. J. Ostowsky, Zur Lehre von der Lymphbildung. Centralbl. f. Physiol. 22. Febr. 1896. S. 697.
101. Paschutin, Über die Absonderung der Lymphe im Arme des Hundes. Sitzungsber. d. kgl. Sächs. Akad. d. Wissensch. z. Leipzig. Physikal.-math. Klasse. 21. Febr. 1873.
102. C. A. Pekelharing et W. C. Mensonides, Arch. néerlandaises des sciences exactes et naturelles 1887. Vol. XXI. p. 69.
103. Peltesohn, Über Larynx-ödem. Berl. klin. Wochenschr. Bd. XXVI. Nr. 43/4. 1889.
104. Pisenti, Beitrag zur Lehre von den Transsudaten. Centralbl. f. allgem. Pathol. 1891. Nr. 17. S. 705.
105. W. Popoff, Zur Frage der Lymphbildung. Centralbl. f. Physiol. 1895. Nr. 2. S. 52.
106. Quénu et Darier, Cpts. rendues de la soc. de biolog. 30 juillet 1887.
107. Quincke. Über akutes umschriebenes Hautödem. Monatsh. f. prakt. Dermatol. 1882. Nr. 5. S. 129.
108. Derselbe, Über einfache Scharlachwassersucht. Berl. klin. Wochenschr. 1882. Nr. 27.
109. Ranvier, Compt. rendues de l'acad. d. Sc. 1869. Vol. 69. p. 1326.
110. Raum, Künstliche Vakuolisierung der Leberzellen beim Hunde. Arch. für experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 39. S. 353. 1892.

111. v. Recklinghausen, Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung. Stuttgart 1883. S. 94. ff.
112. E. N. v. Regéczy, Die Ursache der Stabilität des Blutdrucks. Pflügers Arch. Bd. 37. S. 73. 1885.
113. Remak, Ödem der oberen Extremitäten auf spinaler Basis. Berl. klin. Wochenschr. Bd. XXVI. Nr. 3. 1889.
114. Reuss, Zur klinischen Beurteilung von Exsudaten und Transsudaten. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 24. S. 583. 1879.
115. Riedel, Dauerndes Ödem und Elephantiasis nach Lymphdrüsen-Exstirpation. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. XLVII. S. 216. 1894.
116. Riehl, Über akutes umschriebenes Ödem. Wien. med. Presse. 1888. Nr. 11.
117. Roger, Le progrès méd. 1895. Nr. 31. p. 71.
118. N. Rogowicz, Beiträge zur Kenntnis der Lymphbildung. Pflügers Arch. Bd. 36. S. 252. 1885.
119. Derselbe, Über pseudomotorische Einwirkung der Ansa Vieussenii auf die Gesichtsmuskeln. Pflügers Arch. Bd. 36. S. 1. 1885.
120. Rosenstein, Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten. Berl. 1886.
121. Rott, Über die Entstehung von Ödem. Berl. klin. Wochenschr. 1874. Nr. 9. S. 100.
122. Runeberg, Der Eiweissgehalt der Ascitesflüssigkeiten. Deutsch. Arch. f. klin Med. 1884. Bd. 34. S. 1.
123. Derselbe, Klinische Studien über Transsudationsprozesse im Tierkörper. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1884. Bd. 35. S. 266.
124. Salvioli, Idremia ed edemi idremici. Arch. per le sc. med. Vol. IX. Nr. 1.
125. H. Senator, Über Transsudation und über den Einfluss des Blutdrucks auf die Beschaffenheit der Transsudate. Virchows Arch. Bd. 111. S. 219 u. S. 608. 1888.
126. Derselbe, Über die Wassersucht bei Nierenkrankheiten. Berl. klin. Wochenschr. 1895. Nr. 8. S. 165.
127. Sotnitschewsky, Über Stauungs-Ödem. Virchows Arch. Bd. 77. S. 85. 1879.
128. C. Spiro, Die Einwirkung von Pilokarpin, Atropin und Pepton auf Blut und Lymphe. Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol. Bd. 38. S. 113.
129. E. H. Starling and A. H. Tubby, On absorption from and secretion into the serous cavities. The Journ. of Physiol. Vol. XVI. p. 140. 1894.
130. E. H. Starling and W. M. Bayliss, Observations on venous pressure and their relationship to capillary pressure. The Journ. of Physiol. Vol. XVI. p. 159. 1894.
131. E. H. Starling, The influence of mechanical factors on lymph-production. The Journ. of Physiol. Vol. XVI. p. 224. 1894.
132. Derselbe, Contribution to the physiology of lymph-secretion. The Journ. of Physiol. Vol. XIV. p. 131. 1893.
133. Derselbe. On the physiological factors involved in the causation of dropsy. (The Arris and Gale Lectures). The Lancet 9, 16, 23 may 1896.
134. E. H. Starling and J. B. Leathes, On the absorption of salt solutions from the pleural cavity. The Journ. of Physiol. Vol. XVIII. p. 106. 1895.
135. E. H. Starling, On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. The Journ. of Physiol. Vol. XIX. p. 312. 1896.
136. E. H. Starling and J. B. Leathes, Some experiments on the production of pleural effusion. The Journ. of Pathol. and Bacteriology. Dec. 1896. p. 175.
137. E. H. Starling, On some applications of the theory of osmotic pressures to physiological problems. Sc. progress 1896. (S.-A)
138. Derselbe, On the mode of action of lymphagognes. The Journ. of Physiol. Bd. XVII. p. 30. 1894.
139. Strübing, Über akutes (angioneurotisches) Ödem. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. IX. S. 5. 1885.
140. Talma, Über Hydrops inflammatorius. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXVII. 1 u. 2. 1896.
141. J. Tarchanoff, De l'influence du Curare sur la quantité de la lymphe et l'émigration les globules blancs du sang. Arch. de Physiol. 1875. p. 33.

142. Thompson, Contribution to the physiological effects of „peptone", when injected into the circulation. The Journ. of Physiol. Vol. XX. p. 455. 1896.
143. Tomsa, Sitzungsber. d. Wien. Akad. d. Wissensch. Physikal.-mathem. Klasse. Bd. 46.
144. Tscherewkoff, Einige Versuche über den Einfluss von Blutentziehungen auf den Lymphstrom im Ductus thoracicus. Pflügers Arch. Bd. 62. S. 304. 1896.
145. Tschirkoff, Oedèmes vaso-moteures sans albuminurie. Révue de médecine 1895. Nr. 8.
146. Tschirwinsky, Beobachtungen über die Wirkung einiger pharmakologischen Mittel auf die Lymphausscheidung. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 33. S. 155. 1894.
147. S. Tschirwinsky, Zur Frage über die Schnelligkeit des Lymphstroms und der Lymphfiltration. Centralbl. f. Physiol. 1895. Nr. 2. S. 49.
148. Tschirwinsky, Über den Einfluss des Peptons auf die Absonderung der Lymphe und auf die dieselben begleitenden Prozesse im Tierkörper. Moskau 1894. Russ. — Citiert nach Hermann. Jahresber. d Physiol. 1894.
149. P. G. Unna, Die nicht entzündlichen Ödeme der Haut. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. VIII. H. 10 u. 11.
150. Vauquez, Phlébite traumatique de la jambe droite; oedème réflexe de la jambe gauche Compt. rendues de la société de biol. 11 févr. 1893.
151. E. Wagner, Die sogenannte essentielle Wassersucht. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 41. S. 509. 1887.
152. W. Weiss, Experimentelle Untersuchungen über den Lymph-Strom. Virchows Arch Bd. XXII. S. 526. 1862.
153. Wooldridge, On auto-infection in cardiac diseases. Proceedings of the royal society Vol. 45. p. 309. 1889.
154. Worm-Müller, Die Abhängigkeit des arteriellen Blutdrucks von der Blutmenge. Arbeiten aus d. Physiol. Anstalt z. Leipzig. 1873. S. 159.

Eine übermässige Ansammlung von Gewebsflüssigkeit innerhalb der Gewebe oder serösen Höhlen bezeichnet man als Ödem oder Hydrops, je nach dem, ob dieselbe eine nur lokale oder eine ausgebreitete ist.

Hierbei ist unter dem Namen „Gewebsflüssigkeit" dasjenige Fluidum zu verstehen, welches die interstitiellen Räume und Lücken erfüllt und die Vermittelung herstellt zwischen dem die Blutkapillaren durchströmenden Blutplasma, und der in den Lymphgefässen sich sammelnden Lymphe. — Man hat vielfach die Begriffe „Gewebsflüssigkeit" und „Lymphe" identifiziert, eine Verwechslung, welche für die Erkenntnis der physikalischen Kräfte, welche bei der Bildung der Gewebsflüssigkeit in Betracht kommen, von verhängnisvoller Bedeutung gewesen ist[1]).

Unter normalen Verhältnissen ist der Gehalt der Gewebe an Gewebsflüssigkeit konstant, d. h. der Zufuhr von Gewebsflüssigkeit durch die Blutkapillaren entspricht in gleichem Masse die Abfuhr durch die Blut- und Lymphbahnen. Unter pathologischen Bedingungen aber kann es zu einem Missverhältnis zwischen Zufluss und Abfluss und dadurch zu übermässiger Ansammlung von Gewebsflüssigkeit, zu Ödem, zu Hydrops kommen.

Um nun das Verständnis der pathologischen Verhältnisse anzubahnen, ist es nötig, zunächst diejenigen Einrichtungen kennen zu lernen,

1) Der Ausdruck „Gewebsflüssigkeit" in dem hier gebrauchten Sinne stammt von C. Ludwig (81).

welche unter normalen Bedingungen sowohl den Zufluss (die Bildung), wie auch den Abfluss der Gewebsflüssigkeit vermitteln.

I. Die Bildung (der Zufluss) der Gewebsflüssigkeit.

Die Gewebsflüssigkeit stammt aus dem Blute und tritt aus diesem durch die Kapillarwände hindurch in die interstitiellen Räume der Gewebe[1]). Über die Kräfte, welche diesen Übertritt bewirken, sind die Ansichten der Physiologen geteilt. Während die einen nur an physikalische und chemische Triebkräfte denken, vermuten andere, dass sich zu diesen noch physiologische Kräfte gesellen, welche in einer von den Kapillarendothelien ausgehenden secretorischen Thätigkeit begründet sind. — Der Streit zwischen der „rein physikalischen" und der „physikalisch-physiologischen" Schule ist bisher noch nicht entschieden, es dürfte aber an dieser Stelle kaum der Ort sein, auf die Einzelheiten der schwebenden Kontroversen einzugehen. — Es wird im folgenden der Versuch gemacht werden, alle Erscheinungen aus rein physikalisch-chemischen Anschauungen heraus zu erklären, ohne Zuhülfenahme einer hypothetischen Kapillarsekretion. —

Die Kräfte, welche den Durchtritt von Bestandteilen des Blutplasmas durch die Kapillarwand in die Gewebslücken bedingen, sind einerseits Druckunterschiede, andererseits chemische Differenzen zwischen dem Kapillarinhalt und der Kapillarumgebung. So weit Druckunterschiede in Betracht kommen, handelt es sich also um einen Filtrationsprozess, soweit chemische Differenzen von Bedeutung sind, um Diffusionsvorgänge. —

Die Filtrations- und Diffusionsvorgänge laufen aber nicht neben einander ab, ohne sich gegenseitig zu beeinflussen, vielmehr findet eine Interferenz beider Prozesse statt. Ein solches gleichzeitiges Ineinandergreifen von Filtrations- und Diffusionsvorgängen bezeichnet man als Transsudation. (Cohnstein 21).

Um die Gesetze, denen der Transsudationsvorgang folgt, zu verstehen, ist es zweckmässig, zunächst die denselben zusammensetzenden Prozesse, Filtration und Diffusion, hinsichtlich der sie beherrschenden Gesetze, getrennt zu studieren.

1. Die Hydrofiltration.

Unter Hydrofiltration versteht man das Durchpressen von Flüssigkeiten durch eine poröse Membran.

1) Ebenso, wie man oft die Begriffe „Gewebsflüssigkeit" und „Lymphe" verwechselt hat, so sind auch die Begriffe „interstitielle Gewebsspalten" (lymphspaces) und „Lymphgefässe" (lymphatics) vielfach konfundiert worden (s. dazu Adler u. Meltzer [1]).

Dieselbe Filtrationsmembran vorausgesetzt, steigt dabei die Menge der in der Zeiteinheit filtrierten Flüssigkeit mit steigendem Filtrationsdruck. Bei Anwendung verschiedener Membranen steigt die Menge der in der Zeiteinheit filtrierten Flüssigkeit mit der Durchlässigkeit (dem Porenvolumen) der Membran und mit der Grösse der Filtrationsfläche.

Die chemische Zusammensetzung des Filtrats ist abhängig: einerseits von der Zusammensetzung der filtrierenden Flüssigkeit, andererseits von dem Porenvolumen der Filtrationsmembran. Ist das letztere so bedentend, dass alle körperlichen oder gelösten Bestandteile der filtrierenden Flüssigkeit die Poren der Filtrationsmembran zu passieren vermögen, so ist die Zusammensetzung des Filtrats gleich derjenigen des Filtrans. Je kleiner jedoch die Poren der Filtrationsmembran sind, um so mehr werden die körperlichen (aufgeschwemmten) und die hochmolekularen gelösten Bestandteile des Filtrans zurückgehalten werden und im Filtrat fehlen. — Betrachten wir z. B. zwei extreme Fälle! Bei der Filtration von Blut durch ein Sieb wird sich keine chemische Differenz zwischen Filtrans und Filtratum nachweisen lassen, filtriert man aber andererseits Kochsalzlösung durch dicke Holzbretter, so findet man als Filtrat reines destilliertes Wasser. —

Die porösen Membranen, welche man meist zur Demonstration der Filtrationsgesetze benutzt, z. B. Pergament, Schweinsblase, Perikard vom Kalbe, Thonzellen etc. verhalten sich meist in der Weise, dass aufgeschwemmte körperliche Bestandteile völlig zurückgehalten werden, hochmolekulare gelöste Bestandteile des Filtrans mehr oder minder unvollkommen das Filter passieren, während Substanzen mit kleinerem Molekulargewicht meist ungehindert wie das Lösungsmittel selbst filtrieren.

Wenn man daher z. B. eine salzhaltige Eiweisslösung durch Pergament etc. filtriert, so findet man die Konzentration des Filtrats an Salz meist gleich (oder sogar ein wenig höher) als die des Filtrans, während der Eiweissgehalt der letzteren meist erheblich höher zu liegen pflegt, als derjenige des Filtrats.

Der Eiweissgehalt des Filtrats hängt — bei gleicher Filtrationsmembran — auch von der Grösse des Filtrationsdruckes ab. Steigt der letztere, so filtriert zwar in der Zeiteinheit absolut mehr Eiweiss, da jedoch gleichzeitig auch das Lösungsmittel (Wasser) in weit stärkerem Grade filtriert, so sieht man die Konzentration des Filtrats an Eiweiss mit steigendem Filtrationsdruck sinken. —

Die bisher aufgeführten Gesetze gelten, wie ausdrücklich betont sein möge, nicht nur für eine auf einer flach ausgespannten Filtrationsmembran ruhende Flüssigkeit, sondern ebenso, wenn die filtrierende Flüssigkeit im Strom durch eine röhrenförmige Filtrationsmembran hindurchgeführt wird.

2. Die Hydrodiffusion.

Unter Hydrodiffusion versteht man das Durchtreten einer Flüssigkeit oder eines Lösungsbestandteils durch eine poröse Membran in einen mit einer differenten Flüssigkeit gefüllten Raum, ohne Vorhandensein von Druckdifferenzen.

Es würde an dieser Stelle zu weit führen, wollte man die verwickelten, aber in neuerer Zeit gründlich studierten und klargelegten Diffusionsgesetze ausführlich erörtern. Es genüge, auf folgendes hinzuweisen:

Diffusion findet stets dann statt, wenn differente mischbare Flüssigkeiten (reine Lösungsmittel oder Lösungen) durch eine permeable Scheidewand getrennt sind. Der Grad der Permeabilität der trennenden Membran, d. h. das Verhältnis zwischen Porenvolumen der Membran und Molekulargrösse der Lösungsbestandteile, beherrscht in erster Linie die Intensität des Diffusionsprozesses.

Bei den uns interessierenden Fragen handelt es sich fast stets um folgenden speziellen Fall: die poröse Diffusionsmembran (Kapillarwand) trennt zwei, meist mit demselben Lösungsmittel (Wasser) hergestellte Lösungen, welche sich entweder qualitativ (d. h. bezüglich der Art der gelösten Substanzen) oder quantitativ (d. h. bezüglich der Konzentration der gelösten Substanzen) unterscheiden. —

Die für einen solchen Prozess geltenden Gesetze sind verschieden, je nach dem, ob die Diffusionsmembran für alle Lösungsbestandteile permeabel, oder für einige impermeabel ist.

a) Die Membran ist für alle Lösungsbestandteile permeabel.

In diesem Falle findet ein Diffusionsaustausch aller in Betracht kommenden Lösungsbestandteile durch die Membran hindurch statt, welcher erst dann sein Ende findet, wenn auf beiden Seiten der letzteren analog zusammengesetzte Flüssigkeiten vorhanden sind. Wenn es sich z. B. um 100 ccm 1% Kochsalzlösung und 100 ccm 5% Kochsalzlösung handelt, welche durch eine Pergamentmembran getrennt werden, so findet eine Wanderung der Wassermoleküle aus der verdünnteren in die konzentriertere Salzlösung, eine Wanderung der Chlornatriummoleküle in der umgekehrten Richtung statt, und dieser Diffusionsaustausch findet erst dann sein Ende, wenn auf beiden Seiten der Pergamentmembran je 100 ccm 3% Kochsalzlösung vorhanden sind. Da nun aber der Diffusionsausgleich nicht für alle Lösungsbestandteile mit der gleichen Geschwindigkeit erfolgt, so kann z. B. der Fall eintreten, dass der Wasserstrom, welcher von der 1% Kochsalzlösung in die 5% gerichtet ist, schneller flutet, als die in der umgekehrten Richtung erfolgende Wanderung der Kochsalzmoleküle. Es kann daher eine mehr oder minder starke Volumen-

zunahme der konzentrierteren Lösung erfolgen. (Initial rate of osmosis. Lazarus-Barlow [72]). Bedient man sich zur Demonstration dieses Vorganges des sog. Endosmometers von Dutrochet, so beobachtet man ein rapides Ansteigen der inneren Flüssigkeitssäule.

Nach einiger Zeit jedoch tritt, infolge des gesteigerten hydrostatischen Druckes im Innenrohr, eine Filtration in das Aussengefäss ein, zugleich haben sich auch die langsamer wandernden Kochsalzmoleküle diesseits und jenseits der trennenden Membran gleichmässig verteilt, und es tritt ein Gleichgewichtszustand erst dann ein, wenn das Niveau in beiden Röhren wieder gleich geworden ist.

Als Beispiel diene folgender Versuch (Cohnstein [20]): In einen mit 1 % iger Kochsalzlösung gefüllten Cylinder wird ein mit Pergament überbundenes, mit 5 % Kochsalzlösung gefülltes kalibriertes Rohr in der Weise gehängt, dass die Flüssigkeiten in beiden Gefässen gleiches Niveau bilden. Alsbald beginnt das Niveau im Innenrohr zu steigen und zwar in

5	Minuten	um	0,3	cm
10	„	„	0,7	„
25	„	„	1,3	„
40	„	„	2,1	„

Nach 12 Stunden ist das Niveau wieder um 0,4 cm gefallen und nach 24 Stunden ist das Niveau im Innen- und Aussenrohr wieder gleich.

Handelt es sich nicht um quantitative, sondern um qualitative Differenzen in den beiden durch die Membran getrennten Lösungen, wird z. B. eine wässerige Kochsalzlösung von einer wässerigen Salpeterlösung durch eine Pergamentmembran getrennt, so beobachtet man ebenfalls eine Diffusionswanderung aller Lösungsbestandteile: die Salpetermoleküle wandern in die Kochsalzlösung, die Chlornatriummoleküle in die Salpeterlösung, und der Prozess kommt erst dann zum Stillstand, wenn diesseits und jenseits der Membran eine gleichmässig zusammengesetzte, Kochsalz und Salpeter enthaltende, Flüssigkeit vorhanden ist. Auch in diesem Falle kann es selbstverständlich auf dieser oder jener Seite der Membran zu einer vorübergehenden Volumenvermehrung kommen aus ähnlichen Gründen, wie in dem vorhin angeführten Falle. Endlich tritt aber auch hier Ausgleichung des Niveaus auf beiden Seiten der Membran ein.

b) Die Membran ist für einen Lösungsbestandteil impermabel.

Trennt man reines Wasser von einer wässerigen Traubenzuckerlösung durch eine sogenannte Traubesche Ferrocyankupfermembran, so beobachtet man nur einen einseitigen Diffusionsstrom: es wandern nämlich nur die Wassermoleküle in die Zuckerlösung, nicht aber auch die Zuckermoleküle in der umgekehrten Richtung. Der Grund hierfür liegt darin, dass die engen

Poren der Ferrocyankupfermembran die relativ grossen Molekel des Traubenzuckers am Durchtritt verhindern. — Das in die Zuckerlösung hinein diffundierende Wasser führt zu einer Volumenvermehrung der ersteren; im Gegensatz zu der oben (unter a) erwähnten vorübergehenden Volumenzunahme ist jedoch in diesem Falle die Volumenvermehrung eine bleibende. Die Filtrationskräfte, welche eine Äquilibrierung des Niveaus zu beiden Seiten der Membran anstreben, werden durch die wasseranziehende Kraft (den „osmotischen Druck") des Traubenzuckers überwunden.

In ähnlicher Weise, wie die Ferrocyankupfermembran für die Zuckermoleküle impermeabel sind, finden wir die meisten tierischen oder pflanzlichen Membranen (Pergament, Schweinsblase, Perikard etc.) mehr oder minder impermeabel gegenüber den Lösungen von Eiweiss, Gummi arabicum etc. — Wenn man daher reines Wasser oder auch eine schwache Salzlösung von einer Eiweisslösung durch eine tierische Membran trennt, so beobachtet man eine nicht unerhebliche bleibende Volumenvermehrung der kolloidalen Lösung, welche ein Mass abgiebt für den osmotischen Druck der letzteren.

Wurde z. B. in das kalibrierte Innenrohr des oben erwähnten Endosmometers eine verdünnte Lösung von Gummi arabicum eingefüllt, während das Aussenrohr destilliertes Wasser enthielt, so sah man das Niveau im Innenrohr steigen in

12	Stunden	um	4,6 cm
24	„	„	6,7 „
36	„	„	7,2 „

Auf dieser Höhe blieb das Niveau konstant.

In ähnlichen Versuchen bestimmte Starling (135) den osmotischen Druck des Serumeiweisses zu 30—41 mm Hg.

3. Die Transsudation.

Wird eine Flüssigkeit durch eine poröse Membran in eine differente Flüssigkeit hineingepresst, so addieren sich algebraisch die Wirkungen der Filtrations- und Diffusionskräfte, und den gemeinsamen Effekt derselben nenne ich Transsudation.

Man kann die Gesetze der Transsudation an schematischen Apparaten studieren, wie solche von Hamburger[1]) und mir selbst (21) angegeben worden sind.

Ein derartige Einrichtung besteht in ihrem wesentlichen Teil aus einer häutigen Röhre (Ureter, Vene, Gelatinerohr etc.), welche von einer unter Druck stehenden Flüssigkeit durchströmt wird, während sie von aussen eine differente,

[1]) Ein Apparat, welcher gestattet, die Gesetze von Filtration und Osmose strömender Flüssigkeiten an künstlichen homogenen Membranen zu studieren. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895. S. 47.

unter kleinerem Druck stehende Flüssigkeit umspült. Die sich hier abspielenden Vorgänge sind getrennt zu betrachten, je nach dem, ob entweder die Innenflüssigkeit durch reines Lösungsmittel (z. B. Wasser) und die Aussenflüssigkeit durch eine Lösung (z. B. wässerige Kochsalzlösung) gebildet wird, oder aber ob die Innenflüssigkeit durch eine Lösung, die Aussenflüssigkeit durch reines Lösungsmittel dargestellt wird.

a) Es transsudiert reines Lösungsmittel (z. B. Wasser) gegen eine Lösung (z B. wässrige Kochsalzlösung).

Wäre gar keine Aussenflüssigkeit vorhanden, wäre also das Aussenrohr mit Luft gefüllt, so hätten wir einen reinen Filtrationsprozess vor uns, und es würden daher z. B. in der Zeiteinheit w gr Lösungsmittel aus dem Innenrohr heraus filtrieren. Wenn aber das Aussenrohr mit einer differenten Flüssigkeit gefüllt ist, so wird einerseits der Filtrationsdruck durch den hydrostatischen Druck der Aussenflüssigkeit vermindert, es filtrieren daher nicht w, sondern nur w_1 gr Flüssigkeit durch die Wand des Innenrohrs ($w_1 < w$), andererseits aber addiert sich zu dem Filtrationsstrom ein Diffusionsstrom, welcher in der Zeiteinheit eine bestimmte Menge Wasser, z. B. d gr, aus dem Innenrohr in das Aussenrohr herüberführt und ausserdem gleichzeitig eine bestimmte Menge gelöster Substanz, z. B. s gr, in der umgekehrten Richtung, d. h. aus dem Aussenrohr in das Innenrohr wandern lässt.

Im ganzen treten also durch die Membran hindurch:

in der Richtung von innen nach aussen: $w_1 + d$ gr Lösungsmittel (Wasser)
„ „ „ „ aussen nach innen: s gr gelöste Substanz (Salz).

b) Es transsudiert eine Lösung gegen reines Lösungsmittel.

Handelte es sich um eine reine Filtration, so würden in der Zeiteinheit w gr Lösungsmittel und mit dieser s gr gelöste Substanz aus dem Innenrohr in das Aussenrohr herübertreten. Da jedoch das letztere mit einer unter Eigendruck stehenden differenten Flüssigkeit gefüllt ist, so wird der Filtrationsdruck um die Höhe des Aussendrucks vermindert, und es filtrieren in der Zeiteinheit nur w_1 ($< w$) gr Lösungsmittel und mit diesen s_1 ($< s$) gr gelöste Substanz. Ausserdem aber tritt ein Diffusionsaustausch zwischen Innen- und Aussenflüssigkeit in Wirksamkeit, welcher in der Zeiteinheit d gr Lösungsmittel von aussen nach innen und gleichzeitig e gr gelöste Substanz von innen nach aussen wandern lässt.

Im ganzen treten also durch die Membran hindurch: in der Richtung von innen nach aussen: w_1 gr Lösungsmittel und $s_1 + e$ gr gelöste Substanz; in der Richtung von aussen nach innen: d gr Lösungsmittel. Da somit die Flüssigkeitsströmungen w_1 und d entgegengesetzt gerichtet sind, so werden

wir als Gesamtmenge des in der Zeiteinheit erhaltenen Transsudats die algebraische Summe $w_1 - d$ anzusehen haben.

Diese Summe wächst proportional der Grösse w_1 und umgekehrt proportional der Grösse d.

Nun ist w_1 der Ausdruck für die Intensität der Filtrationsvorgänge, d der Ausdruck für die Stärke des Diffusionsprozesses. Die Filtration haben wir als eine Funktion des Filtrationsdruckes, die Diffusion als eine Funktion der osmotischen Drucke kennen gelernt. Der Filtrationsdruck ist in unserem Falle abhängig von der Grösse der Differenz F—f, wobei F den hydrostatischen Druck der Innenflüssigkeit, f den hydrostatischen Druck der Aussenflüssigkeit bedeutet. Der osmotische Druck ist abhängig einerseits von der chemischen Beschaffenheit der Lösung, andererseits von der Permeabilität der trennenden Membran. Es ergiebt sich somit, dass die Menge des Transsudats $w_1 - d$ abhängig ist: 1. Von dem hydrostatischen Druck der Innenflüssigkeit; 2. von dem hydrostatischen Druck der Aussenflüssigkeit; 3. von der chemischen Beschaffenheit der Innenflüssigkeit; 4. von der Permeabilität der trennenden Membran.

Als fünfter Faktor käme noch der osmotische Druck (bezw. die chemische Beschaffenheit) der Aussenflüssigkeit in Betracht, falls diese nicht, wie in unserem Beispiele, von dem reinen Lösungsmittel gebildet wird.

Die Bildung der Gewebsflüssigkeit: ein Transsudationsprozess.

Die für das Zustandekommen eines Transsudationsvorganges nötigen Voraussetzungen treffen bei der Bildung der Gewebsflüssigkeit zu. Es handelt sich hierbei um eine unter Druck (Kapillardruck) stehende Flüssigkeit (Blutplasma), welche durch eine poröse Scheidewand (Kapillarwand) in einen, mit einer unter Druck (Gewebedruck) stehenden differenten Flüssigkeit (Gewebeflüssigkeit) gefüllten Raum (Gewebsspalten) hineingepresst wird.

Nach den Auseinandersetzungen der vorigen Paragraphen wird somit die Bildung und — bis zu einem gewissen Grade — auch die chemische Zusammensetzung der Gewebsflüssigkeit abhängig sein:

1. Von der Grösse des endokapillären Druckes;
2. von der Grösse des Gewebedruckes;
3. von der Permeabilität der Kapillarwände;
4. von der chemischen Beschaffenheit bezw. dem osmotischen Druck des Blutplasmas;
5. von der chemischen Beschaffenheit bezw. dem osmotischen Druck der Gewebsflüssigkeit.

Bevor wir auf die Diskussion dieser einzelnen Punkte eingehen, müssen wir die Methoden kennen lernen, welche bei dem experimentellen Studium der Gewebsflüssigkeit in Betracht kommen.

Gewebsflüssigkeit und Lymphe.

Es ist bekanntlich aus rein technischen Gründen nicht möglich, Gewebsflüssigkeit in einer zur Analyse genügend reichlichen Menge zu gewinnen. — Einen gewissen Hinweis auf die Schwankungen der Gewebsflüssigkeit, hinsichtlich ihrer Menge und ihrer Zusammensetzung, gewinnt man jedoch durch Untersuchung der Lymphe. — Wie oben auseinandergesetzt wurde, stellt die Lymphe gleichsam den Überschuss der in einem Organ gebildeten Gewebsflüssigkeit dar, und man kann daher aus einem An- oder Abschwellen des Lymphstroms auf eine Zu- oder Abnahme der Gewebsflüssigkeitsproduktion schliessen, sowie auch gewisse Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung der Lymphe auf ähnliche Veränderungen in der Gewebsflüssigkeit zurückführen.

Vor einer völligen Identifizierung von Gewebsflüssigkeit und Lymphe ist jedoch ausdrücklich und wiederholt zu warnen (vergl. S. 569, s. auch Starling [138], S. 46). Adler und Meltzer (1) sagen zu dieser Frage wörtlich: „we thus see, that the lymph coming from the lymphatic ducts represents neither in quantity nor in quality the fluid, which is contained in the lymph spaces" (S. 37). Die Gründe, welche gegen eine solche Analogisierung sprechen, sind sehr zahlreich: einerseits ist es nicht zu bezweifeln und wird später ausdrücklich bewiesen werden (s. S. 594), dass die innerhalb der interstitiellen Gewebslücken befindliche Gewebsflüssigkeit Substanzen aus den Gewebselementen aufnimmt und an die Blutcapillaren abgiebt. Daher wird man unter Umständen in der Lymphe Substanzen vermissen, welche in der Gewebsflüssigkeit sicherlich vorhanden waren. Andererseits ist die Zeit, welche vergeht, ehe die in den Geweben gebildete Gewebsflüssigkeit bis in die grösseren Lymphströme vorgerückt ist, unter Umständen eine sehr erhebliche (Tschirwinsky [147], Starling und Tubby [129], Cohnstein [26]). Es kann daher leicht der Fall eintreten, dass man in der aus den Lymphgefässen gewonnenen Lymphe qualitative oder quantitative Veränderungen erst zu einer Zeit konstatieren kann, wenn die Gewebsflüssigkeit bereits längst wieder ihre normale chemische Zusammensetzung angenommen hat. So viel steht aber fest: Veränderungen der Lymphe ihrer Menge und ihrer Zusammensetzung nach kommen nur zustande, wenn — einige Zeit vorher — entsprechende qualitative oder quantitative Veränderungen in der Gewebsflüssigkeit sich abgespielt haben.

Am klarsten übersieht man diese Verhältnisse, wenn man die Lymphbahnen mit einem breiten Flussbett, die Gewebsspalten mit den zahlreichen Quellbächen eines Flusses vergleicht. Jedes Anschwellen des Stromes und jede chemische Veränderung seines Wassers weist darauf hin, dass — einige Zeit vorher — in seinem Quellgebiet ein erhöhter Wasserzufluss bezw. eine chemische Veränderung des Wassers stattgefunden hat. Keineswegs aber

gilt auch der umgekehrte Satz, dass sich jede quantitative oder qualitative Veränderung, welche sich in dem Wasser eines einzelnen Quellbachs geltend macht, auch in dem Wasser des Gesamtstromes bemerkbar machen müsste. Es mischt sich eben die geringe Menge des veränderten Wassers der einen Quelle mit den grossen Massen unveränderten Wassers aus den anderen Quellbächen und bei der Untersuchung des gesamten Flusswassers werden jene kleinen Veränderungen eines Quellgebietes nicht immer zu Tage treten.

Aus diesen Betrachtungen folgt, dass, wenn man schon aus der Menge und Beschaffenheit der Lymphe auf die Menge und Beschaffenheit der Gewebsflüssigkeit schliessen will, man zweckmässigerweise nur die Lymphe eines einzelnen Organes, nicht aber die Lymphe aus einer der grossen Sammelröhren (Ductus thoracicus etc.) zur Analyse nehmen darf. Nun ist es aber technisch immer noch mit sehr grossen Schwierigkeiten verbunden, die Lymphe eines einzelnen Organs zur Untersuchung zu gewinnen. Zwar hat man die Lymphe des Hodens (Ludwig und Tomsa [143], Ostowsky [100]), der Arm- und Beinmuskeln, der Halsgegend (Popoff [105]) getrennt aufgefangen und untersucht, allein die Quantitäten, welche man hierbei gewann, waren für die meisten Untersuchungen viel zu gering. Vielleicht eröffnet die von Hamburger (42) nach dem Vorgange von Weiss (152) eingeführte Methode, die Halslymphe des Pferdes zu analytischen Zwecken zu verwerten, bessere Aussichten, besonders weil die hier zu gewinnenden Quantiäten bedeutend grössere sind.

Trotz der oben angeführten Bedenken ist bis heute die grosse Mehrzahl der die Lymphbildung betreffenden Versuche an der Lymphe des Ductus thoracicus ausgeführt worden, hauptsächlich aus dem Grunde, weil die bei der Anlegung der Ductusthoracicus-Fistel zu überwindenden technischen Schwierigkeiten nur verhältnismässig geringe sind, weil ferner recht erhebliche Quantitäten Lymphe aus diesem grossen Gefäss gewonnen werden können, und weil man schliesslich hier bei der Lymphgewinnung auf das lästige Kneten und Pumpen verzichten konnte, das z. B. bei der Gewinnung von Extremitätenlymphe nicht entbehrt werden kann.

Die Lymphe nun, welche wir aus einer Ductusthoracicus-Fistel gewinnen, stammt fast ausschliesslich aus den Abdominalorganen (Starling [133]); jedenfalls ist die Lymphmenge, welche sich aus den Extremitäten und den Brusteingeweiden[1]) in den Ductus thoracicus ergiesst, so gering, dass sie völlig vernachlässigt werden kann. Aus dieser Überlegung, verbunden mit den oben gezogenen Schlussfolgerungen, ergiebt sich, dass wir aus etwaigen quantitativen oder qualitativen Veränderungen der Lymphe des Ductus

[1]) Unterbindung des Ductus thoracicus unterhalb des Zwerchfells hemmt den Lymphstrom aus dem Ductus thoracicus vollkommen (Starling [133]).

thoracicus nichts anderes schliessen können, als dass sich — vor einiger Zeit — ähnliche qualitative oder quantitative Veränderungen in der Gewebsflüssigkeit der Abdominalorgane abgespielt haben.

* * *

Auf den folgenden Seiten werden wir nun die auf S. 575 angeführten, für die Bildung der Gewebsflüssigkeit wichtigen Faktoren durchsprechen und diejenigen Veränderungen kennen lernen, welche ihre experimentelle Beeinflussung in der Bildung und Zusammensetzung der Gewebsflüssigkeit zur Folge hat. Wir werden dabei nicht umhin können, die Veränderungen der Gewebsflüssigkeit meist aus den entsprechenden Veränderungen der Thoracicuslymphe — unter den oben angeführten Kautelen — zu erschliessen.

1. Die Abhängigkeit der Produktion und chemischen Zusammensetzung der Gewebsflüssigkeit vom Kapillardruck.

Unserer Anschauung nach ist die Gewebsflüssigkeit ein Transsudat des Blutes und als solches von dem Filtrationsdruck F—f abhängig. In dieser Differenz bedeutet F den Kapillardruck, f den Gewebedruck.

Die absolute Grösse des Kapillardrucks F interessiert uns an dieser Stelle nicht, wohl aber die Schwankungen derselben, welche unter gewissen experimentellen Bedingungen eintreten und entsprechende Schwankungen in der Menge und chemischen Zusammensetzung der Gewebeflüssigkeit verursachen.

Wie leicht zu übersehen ist, muss jedem Steigen des Kapillardrucks eine Vermehrung, jedem Fallen des Kapillardrucks ein Sinken der Gewebsflüssigkeitsproduktion folgen, vorausgesetzt dass sich nicht etwa, gleichzeitig mit dem Steigen und Sinken des Kapillardruckes F, analoge Schwankungen des Gewebedruckes f einstellen. In letzterem Falle nämlich, bei gleichzeitigem Steigen oder Sinken von F und f, ändert sich der Wert der Summe F—f nicht.

Was die Abhängigkeit der chemischen Zusammensetzung der Gewebsflüssigkeit vom Kapillardruck anlangt, so ist eine solche nur bezüglich des Eiweissgehalts der letzteren anzunehmen. Wie nämlich auf S. 589 erörtert werden wird, sind die Kapillarwände gegenüber Salzen und Extraktivstoffen permeabel, gegenüber Eiweissstoffen aber nicht völlig permeabel. Sie verhalten sich hier also wie Pergament, Schweinsblase und die anderen pflanzlichen und tierischen Membranen. Ebenso nun, wie wir bei Anwendung dieser auf S. 570 die Eiweisskonzentration des Filtrats mit steigendem Filtrationsdruck sinken sahen, so werden wir auch bei steigendem Kapillardruck ein Sinken der Eiweisskonzentration der Gewebsflüssigkeit zu erwarten haben und umgekehrt.

Will man nun die Schwankungen des endokapillären Drucks nach einem bestimmten experimentellen Eingriff untersuchen, so genügt es keineswegs, die Schwankungen des arteriellen Blutdrucks allein zu messen, und diese mit den Schwankungen des Kapillardrucks zu identifizieren (Bayliss und Starling [130], Popoff [105]). Wenn z. B. infolge einer starken Verengerung der Arteriolen der arterielle Blutdruck in die Höhe geht, so ist daraus noch keineswegs ein gleichzeitiges und gleichmässiges Ansteigen des Kapillardrucks zu erschliessen. Im Gegenteil, infolge der Verengerung der Arteriolen, nimmt die Menge des in der Zeiteinheit die Kapillaren durchströmenden Blutes ab, und damit sinkt auch der auf die Kapillarwand ausgeübte Druck.

Die sorgfältigen Untersuchungen von Bayliss und Starling (130) haben gezeigt, dass es unter Umständen durch gleichzeitige Beobachtung der arteriellen, venösen und portalen Blutdruckschwankungen gelingt, die Schwankungen des endokapillären Druckes in den verschiedenen Gefässprovinzen zu erschliessen. Wenn man nämlich den arteriellen und venösen oder den venösen und portalen Druck gleichzeitig steigen oder gleichzeitig sinken sieht, so ist der Schluss gerechtfertigt, dass der Druck in den Körperkapillaren bezw. Leberkapillaren ebenfalls erhöht bezw. erniedrigt ist.

Weit schwieriger, ja oft unmöglich wird dagegen die Beurteilung des Kapillardrucks, wenn man gleichzeitig den Druck im zuführenden Gefässe steigen, im abführenden dagegen sinken sieht oder umgekehrt Hier kann nur eine sorgfältige Abwägung derjenigen Faktoren, welche die Blutdrucksenkung oder -Steigerung verursachten, ein klares Urteil über das Verhalten des Kapillardruckes ermöglichen.

Wohl die stärkste Veränderung im Kapillardruck wird bewirkt durch völlige Hemmung des venösen Abflusses. Es leuchtet ohne weiteres ein, dass hierdurch eine starke Anstauung des Blutes in den Kapillaren und dadurch eine sehr erhebliche Steigerung des endokapillären Druckes bewirkt wird. Wir sehen denn auch nach dieser Operation die Produktion der Gewebsflüssigkeit der Drucksteigerung entsprechend zunehmen, und daher auch den Lymphstrom sich vermehren.

Dies ist bereits vor vielen Jahren durch C. Ludwig und seine Schüler Tomsa (143), Emminghaus (35) u. A. festgestellt und auch in neuerer Zeit vielfach bestätigt worden.

So sah z. B. Sotnitschewsky (127), nachdem er die Vena femoralis durch Injektion von Gipsbrei verstopft hatte, eine starke Steigerung des Lymphstromes an der betr. Extremität. — Ebenso bewirkte die Kompression der Vena jugularis eine erhebliche Zunahme des Lymphstromes aus dem Halsstamm des Pferdes (Hamburger [42]).

Auch die bedeutende Zunahme der Erythrocytenzahl, welche man nach Unterbindung einer Vene im peripherischen Abschnitt derselben eintreten

sieht, weist auf eine Steigerung der Transsudationsvorgänge aus dem Blute hin (J. Cohnstein und Zuntz [19]).

Weit bedeutendere Steigerungen der Lymphmenge aber werden durch Kompression oder Obstruktion der grossen Eingeweidevenen, Vena cava inferior und Vena portae, erzielt, wie durch Heidenhain (51) gezeigt und durch Starling (131) ausführlich erklärt wurde.

Nach Verschluss der Vena cava inferior unterhalb des Zwerchfelles sah der letzgenannte Forscher den Druck in der Pfortader und in der Vena femoralis erheblich steigen, während der arterielle Druck sank.

	Arterieller Druck	Druck in der Vena porta	Druck in der Vena fermoralis
Vor der Obstruktion der V. cava	72 mm Hg,	89 mm $MgSO_4$	51 mm $MgSO_4$
Nach „ „ „ „ „	36 „ „	240 „ „	240 „ „
Nach 10 Minuten	26 „ „	226 „ „	212 „ „

Er schloss hieraus, dass durch diese Operation der Druck in den Leberkapillaren stark gesteigert werde (gleichzeitige Drucksteigerung in dem zuführenden und dem abführenden Gefäss), während der Druck in den übrigen Körperkapillaren vermutlich eher etwas sinke (starke Senkung des Druckes im zuführenden, Steigerung im abführenden Gefäss). Er deduzierte weiter, dass demnach die erhebliche Steigerung des Lymphstroms in dem Ductus thoracicus, welche man nach Obstruktion der Vena cava inferior beobachtet, nur auf eine erhöhte Produktion von Gewebsflüssigkeit in der Leber zurückzuführen sei. Den experimentellen Beweis für diese Anschauung erbrachte er dadurch, dass er die Lymphorrhoe nach Unterbindung der isolierten Leberlymphgefässe ausbleiben sah.

Ganz anders liegen die Verhältnisse nach Obstruktion der Vena portae. Nach dieser Operation sah Starling (130) den arteriellen und portalen Blutdruck steigen, den venösen dagegen sinken; er schloss daraus, dass die Zunahme des Lymphstromes in dem Ductus thoracicus, welche man nach dieser Operation beobachtet, vorwiegend durch eine gesteigerte Produktion von Gewebsflüssigkeit in den Intestinis zustande komme, da deren Kapillardruck, infolge gleichzeitiger Steigerung des Druckes im zuführenden und abführenden Gefäss, beträchtlich erhöht sein muss.

Was die chemischen Veränderungen der Gewebsflüssigkeit nach Obstruktion der betreffenden Venen anlangt, so sah man in den Versuchen an isolierten Organen, an den Extremitäten und am Halse übereinstimmend die Trockensubstanz (den Eiweissgehalt) der Lymphe sinken, was sich, wie oben erwähnt, durch die Beobachtung erklärt, dass bei Anwendung impermeabler Membranen der Eiweissgehalt des Filtrats mit steigendem Filtrationsdruck sinkt.

Nach Obstruktion der grossen Eingeweidevenen liegen die Verhältnisse weniger einfach. Während man nämlich nach Verschluss der

Pfortader den Eiweissgehalt der Thoracikuslymphe abnehmen sieht, so steigt derselbe nach Obstruktion der Vena cava inferior erheblich an. Die Erklärung hiefür liegt im folgenden: Normalerweise stellt die Lymphe des Ductus thoracicus ein Gemisch von Intestinal- und Leberlymphe dar. Erstere ist — wie auf (S. 587) gezeigt werden wird — weit weniger konzentriert, als letztere. Wenn nun nach Verschluss der Vena cava inferior die Leberlymphe in erheblich grösserer Quantität sich der gemischten Thoracikuslymphe beimengt, so muss selbstverständlich die Konzentration der letzteren zunehmen.

Gleichsam die Umkehrung der bisherigen Versuche stellen diejenigen Experimente dar, bei welchen man eine Unterbindung oder Obstruktion der Arterien vornahm. Es liegt auf der Hand, dass in der Mehrzahl der Fälle durch die Behinderung des Bluteintritts in das Kapillargebiet ein erhebliches Sinken des endokapillären Druckes und damit eine Verminderung der Produktion von Gewebsflüssigkeit bewirkt werden wird.

So sah z. B. Hamburger (43) nach Kompression der Carotis den Lymphstrom aus dem Halsstamme des Pferdes sich vermindern.

Nach Obstruktion der Aorta unterhalb des Zwerchfells liegen die Verhältnisse nicht ganz so einfach. Zwar sieht man natürlich nach dieser Operation den Druck in den Körperarterien erheblich sinken; da aber der Druck in den Venen und in der Pfortader nur in sehr geringem Masse alteriert wird, so werden die Kapillaren der Leber auch nach Aortenobstruktion noch immer unter einem nicht allzustark verminderten Druck stehen (Starling [131], Popoff [105]).

Starling beobachtete in einem Falle folgende Druckwerte:

	Art. femoralis	Vena Portae	Vena femoralis
Vor der Aorten-Obstruktion	82 mm Hg	76 mm $MgSO_4$	43 mm $MgSO_4$
Nach „ „	12 „ „	48 „ „ „	41 „ „ „

So erklärt es sich denn auch, dass nach Verschluss der Aorta in der grossen Mehrzahl der Fälle zwar der Lymphstrom aus dem Ductus thoracicus abnimmt (Heidenhain [51], Starling [131], Camus [14], Colson [30]), dass aber gelegentlich auch ein Konstantbleiben, ja auch eine ganz geringe Zunahme des Lymphstroms beobachtet wird (Heidenhain [51]). Da die Thoracikus-Lymphe nach Verschluss der Pfortader vorwiegend aus der Leber stammt, so sehen wir den Eiweissgehalt derselben nach jener Operation meist zunehmen.

Weitere Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Kapillardruck und Gewebsflüssigkeitsproduktion sind durch die Entdeckung der Beziehungen zwischen der Gefässweite und dem Nervensystem angeregt worden. Es liegt auf der Hand, dass eine Verengerung der Arteriolen durch vasokonstriktorische Reizung eine Senkung des endokapillären Drucks und damit eine Verminderung der Produktion von Gewebsflüssigkeit bewirken

wird, während eine Erweiterung der Arteriolen infolge vasokonstriktorischer Lähmung oder vasodilatatorischer Reizung die entgegengesetzte Effekte zeitigen muss.

Durchschneidet man den Ischiadikus eines Beines, so lähmt man dadurch vorübergehend die Vasomotoren, und müsste daher als Effekt dieser Operation eine Zunahme des Lymphstroms erwarten. Diese tritt denn auch, wie Pekelharing und Mensonides (102), Dourdouffi (34) und Rogowicz (119) gezeigt haben, mit Sicherheit ein[1]). — Reizt man den peripherischen Ischiadikusstumpf, so beobachtet man infolge der Vasokonstriktion Verminderung der Lymphmemge (Rogowicz [119]). — Reizung der vasodilatatorischen Fasern im Ischiadicus durch den konstanten Strom, durch Asphyxie, durch Reizung des centralen Vagusstumpfs oder durch Nikotinvergiftung bewirkt Steigerung der Lymphmenge (Rogowicz [119], Lewaschew [78]).

Sehr instruktiv sind die hierher gehörigen Versuche von Lewaschew über die Produktion von Gewebsflüssigkeit in der Zunge des Hundes. Dieses Organ erhält bekanntlich seine nervöse Gefässversorgung durch zwei Nerven: Die vasokonstriktorischen Fasern durch den Hypoglossus, die vasodilatatorischen Fasern durch den Lingualis. Es liess sich nun zeigen, dass Durchschneidung des Hypoglossus oder Reizung des Lingualis den Lymphstrom aus der Zunge steigerte, während Durchschneidung des Lingualis oder Reizung des Hypoglossus den Lymphstrom verminderte.

Ebenso, wie der Lymphstrom eines einzelnen Organs, oder einer einzelnen Extremität, wird auch der Lymphstrom des Ductus thoracicus durch solche Eingriffe alteriert, welche die Gefässweite der Abdominalorgane vermehren oder vermindern.

So wird z. B. durch Rückenmarksdurchschneidung der arterielle und portale Blutdruck herabgesetzt und demgemäss der intestinale Kapillardruck erniedrigt, was eine Verminderung des Lymphstroms im Ductus thoracicus zur Folge hat. Folgendes Beispiel entnehme ich den Arbeiten von Starling (131):

	Arterieller Blutdruck	Portaler Blutdruck	Lymphmenge in 10 Minuten
Vor der Rückenmarksdurchschneidung	125 mm Hg	97 mm $MgSO_4$	2,00 ccm
Nach der Rückenmarksdurchschneidung	60 mm Hg	73 mm $MgSO_4$	0,75 ccm

Ähnlich wie die Rückenmarksdurchschneidung, wirkt die Durchschneidung der Splanchnici, während Reizung der letzteren Blutdrucksteigerung und daher Zunahme des Lymphstroms im Ductus thoracicus verursacht.

---

1) Paschutin (101), Emminghaus (35) und Jankowski (61) hatten dies auf Grund nicht ganz ausreichender Versuche früher in Abrede gestellt.

Auch gewisse Gifte können infolge ihrer vasomotorischen Wirkungen die Stärke des Lymphstroms beeinflussen. So sieht man z. B. nach intravenöser Infusion von Pepton oder Krebsmuskelextrakt oft eine erhebliche Steigerung des portalen Druckes (von 70 auf 400 mm Sodalösung Popoff [105], Tschirwinsky [148]), womit sich allerdings meist eine Verminderung des arteriellen Blutdruckes kombiniert (Heidenhain [51], Starling [138], Thompson [142], Michelson [89]). Es ist möglich, dass bei der lymphagogen Wirkung dieser Substanzen ausser anderen Ursachen (s. S. 589 u. 590) auch die Steigerung des Kapillardruckes besonders in der Leber in Betracht kommt.

Auch das Chloralhydrat, welches eine, wenn auch schwache lymphtreibende Wirkung besitzt, zeigt dieselbe wohl infolge seines Einflusses auf die Vasomotoren (Tschirwinsky [146]). —

Eine dritte Methode, den endokapillären Druck zu beeinflussen, besteht in der künstlichen Verminderung oder Vermehrung des gesamten Gefässinhaltes durch Blutentziehungen einerseits, oder Einspritzung von Blutserum oder physiologischen isotonischen Salzlösungen andererseits.

Starke Blutentziehungen, wodurch der Blutdruck im Arterien-, Venen- und Pfortadergebiet erheblich herabgesetzt wird, bewirken oft (in 50% der Fälle) event. nach einer kurzen primären Beschleunigung (Hoche [56]) eine bedeutende Verminderung des Lymphstroms im Ductus thoracicus (Tscherewkoff [144]). Dass dieser Effekt nicht jedesmal beobachtet wird, hat seinen Grund darin, dass mit der Blutentziehung eine starke Verwässerung des Gefässinhalts verbunden ist, wodurch unter Umständen geradezu eine Lymphvermehrung bewirkt werden kann (s. S. 590).

Einspritzungen von normalem oder defibriniertem Blut (Erzeugung einfacher Plethora) in die Gefässe steigern den endokapillären Druck (was sich besonders aus dem Ansteigen des venösen Drucks erschliessen lässt, Dembowski [33] u. A.) und vermehren daher den Lymphstrom im Ductus thoracicus (v. Regéczy [112], Worm-Müller [154], Starling [131]); ebenso wirkt die Infusion reichlicher Mengen isotonischer Kochsalzlösung (Erzeugung hydrämischer Plethora; Starling [131], Cohnheim und Lichtheim [18]), bezw. isotonischer Zucker- oder Harnstofflösung (Lazarus-Barlow [73]); die Trockensubstanz der Lymphe sinkt dabei entsprechend der hydrämischen Beschaffenheit des Blutes sehr erheblich (bis 1,35% Cohnheim und Lichtheim [18]). Die Einführung reichlicher Mengen isotonischer Kochsalzlösung in die Pfortader steigert den Druck in den Leberkapillaren, und dadurch die Produktion von Gewebsflüssigkeit so stark, dass man durch die Oberfläche der Leber kleine Perlen wasserklaren Transsudats hindurchtreten sieht (Pisenti [104]).

Während die bisher erwähnten Methoden, hydrämische Plethora herzustellen, die Anwendung sehr erheblicher Mengen Flüssigkeit voraussetzen, so können wir andererseits ganz ähnliche Zustände auch mit weit geringeren Flüssigkeitsquanten dadurch hervorrufen, dass wir statt isotonischer Salz- etc. Lösungen hyperisotonische Lösungen infundieren.

Wir wissen durch die Untersuchungen von v. Brasol (13) und Klikowicz (64), dass konzentrierte Zucker- und Salzlösungen, dem Gefässinhalt einverleibt, zu einer starken Verwässerung des Blutes führen, was sich durch Abnahme des Trockengehaltes im Blut und im Serum, durch Sinken des Hämoglobingehalts und der Erythrocytenzahl bemerkbar macht. Schon durch die genannten Forscher ist darauf hingewiesen worden, dass diese Verwässerung des Blutes der Effekt eines endosmotischen Prozesses ist, welcher für die aus dem Blute diffundierenden Zucker- oder Salzmoleküle erhebliche Mengen Wasser aus den Gewebslücken in das Blut wandern lässt. Dieser Flüssigkeitsstrom führt denn auch (ganz ähnlich wie wir es auf S. 572 bei dem Endosmometerversuch sahen) zu einer vorübergehenden Vermehrung des Gefässinhalts und dadurch zu einer vorübergehenden Steigerung des endokapillären Drucks.

So sah z. B. Starling (138) nach intravenöser Infusion von 40 g Zucker in 50 ccm Wasser gelöst bei einem 8 kg schweren Hunde

den arteriellen	Blutdruck	von 100 mm Hg	auf 120 mm Hg;
„ portalen	„	„ 80 mm $MgSO_4$	„ 210 mm $MgSO_4$;
„ venösen	„	„ 12 mm $MgSO_4$	„ 180 mm $MgSO_4$;

steigen. (Ähnliches hatte auch schon v. Brasol [13] gesehen.) Dieser Steigerung des endokapillären Druckes entspricht denn auch — neben einer starken Vermehrung der Harn-, Speichel-, Darmsaft-Menge etc. — eine bedeutende Vermehrung der Gewebsflüssigkeitsproduktion, was sich durch eine Zunahme des Lymphstroms sowohl in einzelnen Organen (z. B. in der Halsgegend Popoff [105]) wie auch in dem Ductus thoracicus dokumentiert (Heidenhain [51], Starling [138], Cohnstein [23 u. 25], Ostowsky [100], Nasse [96], Leathes [74]).

Diesem Zunehmen des Lymphstromes geht, wenn auch nicht stets (Heidenhain [51], Lazarus-Barlow [73]), so doch sehr häufig (Cohnstein [23 u. 24]) ein kurzes momentanes Stocken des Lymphflusses vorher. Man muss hierin einen Ausdruck dafür sehen, dass zunächst ein Flüssigkeitsstrom durch Diffusion aus den Gewebslücken in das Blut gezogen wird, dem dann erst der in der umgekehrten Richtung flutende Transsudationsstrom folgt. Der letztere befördert nun selbstverständlich nicht nur Wasser, sondern auch die in das Blut infundierten Salz- bezw. Zuckermoleküle in die Gewebsflüssigkeit, und man sieht daher den Gehalt der Lymphe an Salz oder Zucker in die Höhe gehen. Es kann aber natürlich niemals der Fall eintreten, dass die Gewebsflüssigkeit reicher an jenen Substanzen wird als das Blut (Cohn-

stein [23, 24, 25]), was Heidenhain (51), L. Mendel (85) u. A. aus irrtümlich gedeuteten Versuchen entnehmen zu müssen glaubten.

2. Die Abhängigkeit der Produktion und chemischen Beschaffenheit der Gewebsflüssigkeit vom Gewebedruck.

Es ist bereits oben (S. 575) darauf hingewiesen worden, dass bei der Bildung der Gewebsflüssigkeit keineswegs der volle Kapillardruck F als Filtrationsdruck in Betracht kommt, sondern dass von letzterem der innerhalb der Gewebslücken herrschende Gewebedruck f in Abzug zu bringen ist. Wir schliessen hieraus, dass der die Transsudation bewirkende Druck F—f um so grösser werden wird, je tiefer der Gewebedruck f sinkt.

Über die Schwankungen des Gewebedrucks ist ausserordentlich wenig bekannt, jedenfalls aber erscheint es etwas gewagt, denselben als nahezu konstant („not varying to any large extent“ Starling [133]) zu bezeichnen.

Wir verdanken Landerer (68) eine Reihe grundlegender Studien über diese Frage und es ist sehr zu bedauern, dass die von jenem Forscher begonnenen experimentellen Untersuchungen über „die Gewebsspannung“ bisher von keiner anderen Seite aufgenommen worden sind.

„Die Gewebsspannung ist teils vom Blutdruck übertragen und von diesem abhängig, teils, unabhängig vom Blutdruck, in den physikalischen Eigenschaften des Gewebes begründet“ (Landerer, S. 103).

Im allgemeinen wird, je grösser die Elastizität eines Gewebes ist, um so grösser sein Gewebedruck gefunden werden, und um so geringer wird daher die Menge der hier produzierten Gewebsflüssigkeit sein.

Wenn wir z. B. bei Landerer (S. 34) lesen, dass der Elastizitätskoëffizient

des Knochens:	0,0006 mm
der Sehnen:	0,006 mm
der Haut:	0,02—0,03 mm
der Muskeln:	0,0321 mm
des subcutanen Gewebes:	0,044 mm
der Leber:	0,166 mm

beträgt, so wird es uns erklärlich werden, dass das letztgenannte Organ einen weit niedrigeren Gewebedruck besitzt, als die vordem genannten, und dass daher auch die Produktion von Gewebsflüssigkeit in der Leber weit reichlicher sein muss, als in den Muskeln, der Haut oder gar den Knochen.

Landerer (S. 17) hat denn auch direkt den Gewebedruck in der Leber und der Haut eines Hundes verglichen, und fand denselben

in der Haut = 130—140 mm Wasser,
„ „ Leber = 40 mm Wasser.

Leider verfügen wir vorläufig noch über keine Methode, den Gewebsdruck experimentell zu steigern oder zu vermindern und uns direkt durch

den Versuch davon zu überzeugen, dass wirklich die Produktion der Gewebsflüssigkeit umgekehrt proportional dem Gewebedruck steigt.

3. Die Abhängigkeit der Produktion und der chemischen Beschaffenheit der Gewebsflüssigkeit von der Permeabilität der Kapillarwände.

Wir haben oben an verschiedenen Stellen gesehen, von wie hervorragender Bedeutung die Permeabilität der Scheidewand für die Menge und chemische Zusammensetzung des Filtrats, Diffusats und Transsudats ist. Es leuchtet danach ohne weiteres ein, dass auch die Bildung der Gewebsflüssigkeit, sowohl hinsichtlich ihrer Menge, als auch bezüglich ihrer chemischen Zusammensetzung in einem Abhängigkeitsverhältnis stehen wird zu der Durchlässigkeit der hier in Betracht kommenden Transsudationsmembran, d. i. der Kapillarwand.

Es kann nun als festgestellt angesehen werden, dass die Wände sämtlicher Kapillaren des Tierkörpers für Salze und andere Substanzen mit niedrigem Molekulargewicht völlig durchgängig sind, während die hochmolekularen Bestandteile des Serums, vor allem die Eiweissstoffe, nur in einer mehr oder weniger verminderten Konzentration die Poren der Kapillarwand passieren. Es scheint allerdings, dass sich hierin je nach dem Alter des Individuums gewisse Unterschiede bemerkbar machen. Nach den Angaben von Jacubowitsch (60) nämlich sind die Kapillarwände junger Tiere erheblich durchlässiger, als diejenigen älterer Individuen, eine Thatsache, welche Jacubowitsch sogar für die Erklärung gewisser infantiler Erkrankungsformen verwertet.

Wichtiger als diese, durch das Lebensalter verursachten Differenzen in der Permeabilität der Kapillarwände scheinen diejenigen Unterschiede, welche durch die anatomische Beschaffenheit der verschiedenen Organe gesetzt werden. Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass die Durchlässigkeit der Kapillarwände in den verschiedenen Geweben und Organen sehr wesentlich variiert. Daher kommt es denn auch, dass wir die Menge und Zusammensetzung der Gewebsflüssigkeit in den verschiedenen Organen (gemessen an der Menge und Zusammensetzung der Organlymphe) so different finden. Während es z. B. nur unter Anwendung besonderer Kunstgriffe (Kneten, Massieren) gelingt, aus der Extremität eines Hundes auch nur wenige Kubikcentimeter stark verdünnter Lymphe zu gewinnen, so sehen wir andererseits manchen inneren Organen, z. B. dem Darm und der Leber eine relativ reichliche Menge einer eiweissreichen Lymphe entströmen. Dieselben quantitativen Differenzen zeigen sich auch bei Anwendung lymphtreibender Manipulationen, z. B. der Erzeugung hydrämischer Plethora. Diese steigert die den Eingeweiden entströmende Lymphmenge in weit er-

heblicherem Masse, als die Lymphe des Halsstammes oder der Lymphgefässe der Extremitäten (Cohnheim und Lichtheim [18]).

Wenn man die Durchlässigkeit der Kapillarwände der verschiedenen Körperteile vergleicht, so findet man etwa folgende Steigerung: Extremitäten, Darm, Leber. — So findet man denn auch die Extremitätenlymphe am spärlichsten und wasserreichsten (96—98%), die Darmlymphe reichlicher und wasserärmer (94—95½%), die Leberlymphe am reichlichsten und wasserärmsten (92—94%) (Starling [131 und 133]). Es ist hier noch einmal ausdrücklich darauf hinzuweisen, dass die Konzentrationsdifferenzen der verschiedenen Lympharten nur in dem wechselnden Gehalt an Kolloiden, vorwiegend Eiweisssubstanzen, begründet sind, während der Gehalt an Salzen und Extraktivstoffen fast überall gleich, und zwar in einer Höhe gefunden wird, welche etwa der Konzentration der betreffenden Substanz im Blutserum entspricht.

Ebensowenig, wie die Eiweissmoleküle die intakte Kapillarwand in voller Konzentration zu durchwandern vermögen, ebensowenig können natürlich die geformten körperlichen Blutbestandteile, die roten Blutkörperchen oder die feinen Fettstäubchen (W. Cohnstein und Michaelis [28]), die intakte Gefässwand durchsetzen. Auch bezüglich der Durchwanderung der mit Eigenbewegung ausgestatteten farblosen Blutzellen scheint sich die Ansicht der meisten Autoren jetzt dahin zu neigen, dass Diapedese unter normalen Verhältnissen, wenn überhaupt, nur in sehr beschränktem Masse vorkommt. — Ebenso gehen die Ansichten der Experimentatoren noch in der Frage auseinander, ob körperfremde suspendierte Substanzen, z. B. Bakterien, durch die intakte Kapillarwand hindurchtreten, oder ob stets eine primäre Alteration der Gefässwand hierbei Statt hat. Biedl und Kraus (8) sahen Bakterien auch durch die scheinbar intakte Kapillarwand hindurchtreten, Lazarus-Barlow (73) dagegen fand Russ, den er in eine Vene injizierte, nicht in der Lymphe des Ductus thoracicus wieder.

Was nun die experimentelle Veränderung der Durchlässigkeit der Kapillarwände anlangt, so sind wir nur nach einer Richtung hin imstande hier einzugreifen, denn wir können die Permeabilität derselben zwar vergrössern, das Gegenteil aber ist auf experimentellem Wege unmöglich.

Alle Manipulationen, welche die Kapillarendothelien schädigen, vergrössern zu gleicher Zeit die Permeabilität der Kapillarwand, und bewirken daher eine Steigerung der Produktion von Gewebsflüssigkeit, und eine Vermehrung ihres Gehaltes an festen Substanzen (Eiweisssubstanzen), unter Umständen auch eine Zunahme der körperlichen aufgeschwemmten Bestandteile. Wir sehen daher in solchen Fällen die dem betreffenden Organ entströmende Lymphe einen roten, blutigen Farbenton annehmen, ja schliesslich intensiv blutrot werden.

Die einfachste Methode, die Kapillarwand zu schädigen und dadurch ihre Permeabilität zu steigern, besteht in der temporären Hemmung des regelmässigen Blutzuflusses.

Wir wissen aus Untersuchungen an bestimmten Organen, z. B. den Nieren, dass schon ganz kurz dauernder Verschluss der betreffenden Arterie eine erhebliche Beeinträchtigung der Funktion der Organkapillaren veranlasst, so dass z. B. der Harn nach temporärer Verlegung der Arteria renalis sofort eiweisshaltig wird. Es kann nun ohne Zweifel diese Beobachtung verallgemeinert, und der Schluss gezogen werden, dass jede Verlegung der arteriellen Blutzufuhr die Kapillarendothelien wesentlich schädigt. Wir sehen denn auch in der Lymphe die erwarteten Konsequenzen eines solchen Eingriffs eintreten: der Lymphstrom nimmt nach temporärer Verlegung der Arterien (z. B. der Aorta abdominalis) an Menge zu, die Trockensubstanz (der Eiweissgehalt) der Lymphe steigt, und zugleich wird die Lymphe mehr oder minder bluthaltig (Heidenhain [51], Starling [138]).

Eine weitere Methode, die Durchlässigkeit der Kapillarwände zu steigern, besteht in der Applikation von chemischen und thermischen Reizen. Spritzt man z. B. unter die Haut einer Hundeextremität Crotonöl, Terpentin oder Petroleum, oder verbrüht man die ganze Extremität mit heissem Wasser (50—54°), so schädigt man hierdurch die Kapillarendothelien in sehr erheblichem Masse, und sieht denn auch infolgedessen den Lymphstrom in den Lymphgefässen des betreffenden Beines beträchtlich anschwellen, und den Trockengehalt, sowie die Menge der roten Blutkörperchen erheblich in die Höhe gehen (Jankowsky [61], Lassar [70]).

Folgender Versuch, den ich der Publikation von Lassar entnehme, diene als Beispiel:

Aus der gesunden Pfote eines Hundes wurden in einer Stunde durch Kneten und Pressen 4 ccm Lymphe gewonnen, aus der anderen Pfote, deren Kapillaren durch eine Terpentininjektion geschädigt waren, tropfen in der gleichen Zeit spontan 28,5 cm einer blutig-roten Lymphe ab, deren Trockensubstanz 7,04 % beträgt.

In ganz ähnlicher Weise kann man auch durch intravenöse Einspritzung gewisser Gifte die Kapillaren schädigen, und die Bildung der Gewebsflüssigkeit dadurch fördern. Hierzu gehören z. B. das Curare, dessen lymphtreibende Wirkung schon von Tarchanoff (141) und Paschutin (101) gesehen und von Rogowicz (118) u. A. urgiert worden ist. Es scheint, dass dieses Gift hauptsächlich die Kapillaren der Extremitäten angreift (Starling [133]), und man sieht daher auch während der Curare-Vergiftung die Extremitätenlymphe an Menge deutlich zunehmen. (Paschutin [101], unveröffentlichte Versuche des Dr. Pugliese).

Wesentlich die Kapillaren der inneren Organe, speziell der Leber (Starling [138]), scheinen eine Reihe von anderen Giften anzugreifen, zu

welchen besonders die von Heidenhain (51) als „Lymphagoga I. Ordnung" bezeichneten Substanzen gehören, wie Pepton (Tschirwinsky [148]), Krebsmuskel-, Blutegel-, Muschel-, Organextrakte, ferner Nuklein (Gärtner und Römer [38]), Bakterienprodukte wie z. B. das Extrakt von Pyocyaneus, Pneumokokkus (Gärtner und Römer [38]) und des Bacterium lymphagogum (Hamburger [43]), ferner das Tuberculinum Kochii (Gärtner und Römer [39]) und andere Toxine (Charrié [16]).

Es ist zwar bisher noch nicht für jede einzelne dieser Substanzen direkt experimentell gezeigt worden, dass nach ihrer Applikation die Kapillaren der inneren Organe durchlässiger werden, aber die charakteristischen Veränderungen des Lymphstromes bezüglich seiner Intensität (starke Vermehrung), und bezüglich der chemischen Zusammensetzung der produzierten Lymphe (bedeutende Zunahme der Trockensubstanz und der Erythrocytenzahl, fast stets Abnahme der Gerinnbarkeit), sind für alle aufgezählten Substanzen nahezu dieselben. Man kann daher wohl vermuten, dass die Alteration der Kapillarwände, welche man z. B. nach Peptoneinspritzung direkt konstatieren konnte (Popoff [105], Starling 133 und 138), auch nach Applikation der übrigen „Lymphagoga" eine Rolle spielen wird. — Dass daneben vielleicht auch andere Ursachen für die Erklärung der lymphagogen Wirkung des Peptons etc. von Bedeutung sind, ist bereits oben (S. 583) erwähnt, und wird auf S. 590 noch von einem anderen Gesichtspunkt aus hervorgehoben werden.

4. Die Abhängigkeit der Produktion und chemischen Beschaffenheit der Gewebsflüssigkeit von der chemischen Zusammensetzung des Blutplasmas.

Wir sahen oben (S. 575), dass bei einem Transsudationsprozess die Menge des Transsudats umgekehrt proportional ist dem osmotischen Druck der transsudierenden Flüssigkeit. Es erhebt sich nun die Frage, ob bei der Bildung der Gewebsflüssigkeit der osmotische Druck des Blutplasmas eine Rolle spielt oder nicht. Wir haben oben (S. 573) darauf hingewiesen, dass bei zwei differenten Flüssigkeiten, welche durch eine poröse Membran getrennt werden, die Phänomene des osmotischen Druckes nur dann in Erscheinung treten, wenn die Membran für mindestens einen Lösungsbestandteil impermeabel ist. Wenden wir diese Erkenntnis auf die Kapillarwand an, so ergiebt sich, dass bei dem Transsudationsvorgang, welcher durch diese hindurch erfolgt, nur der osmotische Druck der kolloidalen Plasmabestandteile, mit anderen Worten, der Eiweisssubstanzen, in Betracht kommen kann, während der osmotische Druck der krystalloiden Plasmabestandteile nicht in Erscheinung tritt.

Es ist wohl hie und da behauptet worden (z. B. von Heidenhain [53]), die Eiweisslösungen seien keine wahren Lösungen, und entbehrten des osmotischen Druckes. Diese Annahme ist, wie eine Reihe älterer und neuerer

Untersuchungen (Litteratur s. bei Cohnstein [26]) gezeigt haben, irrig und es kann keinem Zweifel unterliegen, dass die „wasseranziehende Kraft“ des Plasma-Eiweiss von grosser Wichtigkeit ist für die Produktion von Gewebsflüssigkeit. — Je energischer nämlich die wasseranziehende Kraft in Erscheinung tritt, um so mehr wird die Filtration durch die Kapillarwände hindurch gehemmt, und um so mehr sinkt daher die Menge der in der Zeiteinheit gebildeten Gewebsflüssigkeit, bezw. der in der Zeiteinheit abgeführten Lymphe. —

Vermehrt man daher die wasseranziehende Kraft des Plasmas durch intravenöse Einspritzung von konzentrierten kolloiden Flüssigkeiten, so sieht man den Wassergehalt des Blutes erheblich zunehmen (Czerny [32]), und gleichzeitig die Lymphmenge sinken. Letzteres beobachtete Lazarus-Barlow (73) gelegentlich nach intravenöser Infusion von Gummi-arabicum-Lösungen und auch ich selbst sah in Versuchen, welche ich gemeinsam mit Dr. P. Meissner anstellte (die Versuche wurden bisher noch nicht veröffentlicht), nach intravenöser Einspritzung konzentrierter Lösungen von Hausenblase den Lymphstrom des Ductus thoracicus sich wesentlich vermindern. Folgendes Experiment diene als Beispiel:

Die Lymphmenge betrug vor der Infusion der Hausenblasenlösung in je 5 Minuten: 5,1; 4,8; 5,6; 5,0; 5,0; 5,0 ccm. Nach der Einspritzung der genannten Lösung betrug die Lymphmenge: 3,6; 3,1; 3,9; 3,3 ccm. —

Man kann andererseits auch die wasseranziehende Kraft des Plasmas vermindern, indem man z. B. eine einfache Hydrämie bei dem betr. Versuchstiere erzeugt, d. h. demselben Blut entzieht, und den Verlust durch Infusion einer indifferenten Salzlösung ersetzt. In solchem Falle sinkt natürlich der osmotische Druck des Blutplasmas, und die Produktion von Gewebsflüssigkeit bezw. die Strömung der Lymphe nimmt zu. So sah z. B. Starling (138), als er einem Hunde 200 ccm Blut entnahm und dafür 200 ccm 0,9% Kochsalzlösung infundierte, die Lymphmenge von 3,2 ccm auf 5,2 ccm in 10 Minuten ansteigen. Ähnliche, noch nicht veröffentlichte Versuche habe auch ich gemeinsam mit Dr. P. Meissner angestellt, und sind wir hierbei zu denselben Resultaten gelangt wie Starling.

Es ist wohl daran zu denken, dass die Beobachtung Tscherewkoffs (144), wonach Blutentziehungen trotz sinkenden Kapillardruckes nicht immer ein Sinken des Lymphstromes zur Folge haben (s. S. 583), sich dadurch erkläre, dass das Blut nach starken Aderlässen wässriger wird und infolgedessen an „wasseranziehender Kraft“ einbüsst, was — wie wir sahen — zu einer Steigerung der Produktion von Gewebsflüssigkeit führt. —

Es ist möglich, wenn auch noch nicht mit aller Sicherheit experimentell erwiesen, dass auch eine Reihe von lymphagogen Substanzen ihre lymphtreibende Wirkung dem Umstande verdanken, dass sie die chemische Zusammensetzung des Blutplasmas verändern, und dadurch seine Filtrierbarkeit

und seinen osmotischen Druck beeinflussen. Es handelt sich hier vorwiegend um jene Substanzen, welche man als Lymphagoga I. Ordnung bezeichnet, und welche wir bereits wiederholt zu erwähnen Gelegenheit hatten. Alle jene Substanzen (Pepton, Krebsmuskelextrakt, Organextrakte, Bakterienproteine, Curare — Tarchanoff [141] — etc.) haben nämlich neben ihrer Einwirkung auf den Blutdruck (S. 583) und die Kapillarendothelien (S. 589), auch die Eigenschaft, die körperlichen Elemente des Blutes, und zwar vorwiegend die farblosen Blutzellen, zu beeinflussen. Man sieht die Zahl der weissen Blutkörperchen, und zwar besonders der polynukleären Leukocyten, erheblich sinken (Leukolyse, Leukocytolyse), und nach einiger Zeit wieder stark an Menge zunehmen (Gärtner und Römer [38, 39], Michelson [89], Botkin [12], Löwit [80], unveröffentlichte Versuche von Botkin und mir). Ich füge aus der vortrefflichen Michelsonschen Arbeit folgenden Versuch als Beispiel an:

Bei einem Hunde, dessen normale Leukocytenzahl 12850—13423 pro cmm betrug, sank diese Zahl nach Injektion von 35 ccm Krebsmuskelextrakt in 4 Minuten auf 1088 und stieg dann in 24 Stunden auf 28510.

Es handelt sich aller Wahrscheinlichkeit nach bei jener Leukolyse um eine wirkliche Auflösung, nicht bloss um eine Verlagerung der farblosen Blutzellen (Michelson [89], Botkin [12]), und es liegt daher nahe genug, anzunehmen, dass die Überschwemmung des Blutplasmas mit den Auflösungsprodukten nicht bloss — wie bekannt — zu einer Veränderung der Gerinnbarkeit[1]), sondern auch zu einer Veränderung der Filtrierbarkeit und Diffusibilität Veranlassung geben kann (Cohnstein [22], Popoff [105], Spiro [128]. — Experimentelle Fingerzeige nach dieser Richtung hin sind auch bereits vor längerer Zeit gegeben worden (Cohnstein [22]).

5. Die Abhängigkeit der Produktion von Gewebsflüssigkeit von der chemischen Beschaffenheit der letzteren.

Wie bereits von C. Ludwig (81) ausdrücklich hervorgehoben wurde, kann es keinem Zweifel unterliegen, dass, ebenso wie ein Diffusionsübertritt von Blutbestandteilen in die Gewebsflüssigkeit erfolgt, auch in umgekehrter Richtung eine Wanderung gelöster Substanzen aus der Gewebsflüssigkeit in den Kapillarinhalt erfolgen kann[2]).

Das Nähere über diesen Punkt wird unten in dem Kapitel über „Resorption durch die Kapillaren“ (S. 593) erörtert werden; an dieser Stelle sei nur bemerkt, dass die Anwesenheit einer stark wasseranziehenden Substanz

---

[1]) Die Aufhebung der Gerinnbarkeit ist aber nicht Vorbedingung für die Lymphorrhoe (Starling [132], Spiro [128]).

[2]) Ein Übertritt von gelösten Substanzen aus den Lymphgefässen in den Kapillarinhalt, wie ihn Lafayette Mendel (85) verlangt, kommt nicht vor.

innerhalb der Gewebsflüssigkeit zu einer Steigerung des Transsudationsstromes aus den Kapillaren führen könnte. Ob derartige Substanzen physiologisch, z. B. als Stoffwechselprodukte von thätigen Gewebszellen, vorkommen, ist nicht bekannt, es wäre aber immerhin zu erwägen, ob vielleicht z. B. die Zunahme der Produktion von Gewebsflüssigkeit im thätigen Muskel, neben der Erweiterung der zuführenden Gefässe, auch auf die Anwesenheit derartiger Stoffwechselprodukte mit hohem osmotischen Druck zurückzuführen sein könnte.

II. Der Abfluss der Gewebsflüssigkeit.

Für den Abfluss der Gewebsflüssigkeit stehen zwei Wege offen, die Lymphbahnen und die Blutbahn.

1. Die Lymphbahnen.

Dass die Lymphbahnen als Abflusswege der Gewebsflüssigkeit dienen, ist nicht mehr zweifelhaft, seitdem durch die grundlegenden Untersuchungen C. Ludwigs und seiner Schüler der anatomische Zusammenhang zwischen Gewebsspalten und Lymphgefässen sicher gestellt worden ist. Die Abfuhr der Gewebsflüssigkeit ist also — bis zu einem gewissen Grade — proportional der Geschwindigkeit des Lymphstromes. Die letztere ist einerseits abhängig von der Grösse der treibenden Kräfte, andererseits von der Grösse der im Lymphgefässsystem zu überwindenden Widerstände.

Als treibende Kräfte kommen beim Menschen und denjenigen Tieren, welche der Lymphherzen entbehren, folgende Faktoren in Betracht:

1. die Druckdifferenz zwischen dem Anfang und dem Ende der Lymphbahnen.
2. möglicherweise eine eigene Kontraktilität der Lymphgefässwandung.

Der Druck in dem Anfangsteil des Lymphgefässsystems ist gleich dem Gewebedruck, welchen wir bereits oben (S. 585) erwähnt und abhängig gefunden haben, einerseits von der Höhe des Kapillardrucks, andererseits von den physikalischen Eigenschaften des betreffenden Gewebes. Es leuchtet sofort ein, dass eine Veränderung der Gewebsspalten durch aktive Kontraktion des sie begrenzenden Gewebes, oder durch passiven Druck von aussen zu einer Beschleunigung des Lymphstromes führen muss. Deshalb sehen wir aus einem aktiv oder passiv bewegten Muskel, aus einem mit elastischer Binde gewickelten Bein, aus einer massierten Extremität die Lymphe reichlicher abströmen. Deshalb sehen wir ferner aus dem peristaltisch sich bewegenden Darm (Merunowicz [87]), unter Umständen auch nach dem

Tode (Heidenhain [51], Hamburger [42], Popoff [105], Camus [14]), noch Lymphe fliessen.

An dem Ende der Lymphbahn, an der Einmündungsstelle des Ductus thoracicus in die Vena anonyma, ist der Druck negativ, und zwar findet die Ansaugung der Lymphe hier teils durch den negativen Druck bei der Inspiration, teils durch die systolische Aspiration seitens des Herzens statt. Wir werden daher bei schwacher Herzthätigkeit, bei Erlahmung der Atembewegungen, bei Fortfall der inspiratorischen Aspiration (z. B. bei doppelseitigem Pneumothorax und künstlicher Atmung) die Geschwindigkeit des Lymphstromes erheblich abnehmen sehen (Camus [14]).

In neuerer Zeit ist darauf hingewiesen worden, dass die Wand der grösseren Lymphgefässe mit zahlreichen glatten Muskeln und Nerven versehen ist, denen vielleicht für die Fortbewegung der Lymphe eine gewisse Bedeutung zukommt (Quénu und Darier [106]). Die Nerven scheinen vorwiegend Äste der Mesenterialnerven und des N. splanchnicus zu sein, wenigstens sahen Bert und Laffont (7) auf Reizung der Mesenterialnerven Verengerung, auf Reizung der Splanchnici Erweiterung der Chylusgefässe, und Camus und Gley (15) konstatierten, dass Reizung des linken Splanchnicus eine Erweiterung der Cysterna chyli bewirkt.

Die Widerstände innerhalb des Lymphgefässsystems werden im wesentlichen durch die demselben interpolierten Lymphdrüsen gebildet. Es lässt sich annehmen, dass eine Vermehrung dieser Widerstände z. B. infolge von Hyperplasie, Entzündung, Geschwulstbildung innerhalb der Drüsen mit einer Verlangsamung des Lymphstroms verknüpft sein dürfte, falls nicht durch genügende Kollateralbahnen der Abfluss der Lymphe ermöglicht wird. Experimentelle Erfahrungen nach dieser Richtung liegen nicht vor.

2. Die Blutkapillaren.

Bezüglich der Frage, ob neben der Lymphbahnen auch die Blutkapillaren als Abflusswege für die Gewebsflüssigkeit in Betracht kommen, gehen die Ansichten noch auseinander.

Dass allerdings körperfremde Substanzen, welche z. B. auf dem Wege subcutaner Injektion in die Gewebsflüssigkeit oder in die serösen Höhlen gelangt sind, auch durch die Blutkapillaren resorbiert werden, kann nach den zahlreichen älteren Versuchen von Magendie, Prochasca etc.[1]) und den neueren Experimenten von Asher (2), Starling und Tubby (129), J. Munk (95) u. A. nicht mehr zweifelhaft sein. Besonders die Experimente des letztgenannten Autors erscheinen mir völlig schlagende

---

1) Ältere Angaben siehe bei Burdach, Die Physiologie als Erfahrungswissenschaft, Bd. VI, S. 41, und bei Ludwig (81) Bd. II, S. 563.

Beweise zu Gunsten der Kapillarresorption zu erbringen. Wurde nämlich bei einem Kaninchen mit blossgelegtem und geöffnetem Halslymphstamm Strychnin unter die Kopfhaut injiziert, so ging das Tier ebensoschnell zu Grunde, wie ein Kontrolltier mit ungestörtem Lymphabfluss; auch war in der Lymphe des betreffenden Tieres kein Strychnin nachweisbar.

Anders liegt die Frage bezüglich der Resorption normaler Gewebsflüssigkeit durch die Kapillaren. Heidenhain (51) leugnet die Möglichkeit einer Aufsaugung durch die Blutkapillaren, er „hält es für undenkbar, dass unter normalen Verhältnissen ein Teil der Lymphe (soll heissen: Gewebsflüssigkeit. D. Ref.), welche durch die Blutkapillaren gebildet ist, in das Blut zurückkehrt", denn er vermisst die „quantitativen Differenzen" zwischen Gewebsflüssigkeit und Blutplasma.

Dass trotzdem solche „quantitativen Differenzen" bestehen, kann nicht zweifelhaft sein, wenn man bedenkt, dass einerseits die Gewebsflüssigkeit dauernd Substanzen (Stoffwechselprodukte) aus den Gewebszellen aufnimmt (Ludwig [81], s. auch S. 576), und dass andererseits das Blutplasma stets wesentlich reicher an Trockensubstanz (Eiweisskörpern) gefunden wird, als die Gewebsflüssigkeit. — In dieser letztgenannten Thatsache, in dem relativen Eiweissüberschuss im Blutplasma, ist die Ursache dafür zu sehen, dass eine Resorption von wässrigen, wenig Eiweiss enthaltenden Lösungen, z. B. also von Gewebsflüssigkeit, durch die Blutkapillaren erfolgen kann und erfolgen muss. Wie nämlich oben (S. 573) gezeigt wurde, besitzt das Serumeiweiss bei Anwendung impermeabler Membranen — und um solche handelt es sich ja bei den Kapillarwänden — einen nicht unerheblichen osmotischen Druck, und das Serum muss daher aus Lösungen, welche weniger Eiweiss enthalten, Wasser und mit diesem auch Salze[1]) anziehen. Man kann sich hiervon mit Leichtigkeit überzeugen, wenn man, wie ich es gemeinsam mit Dr. P. Meissner oft probiert habe, das mit Pergament überbundene Innenrohr eines Dutrochetschen Endosmometers mit Blutserum füllt und letzteres gegen Lymphserum diffundieren lässt. Man beobachtet dann nach ganz kurzer Zeit ein nicht unerhebliches Steigen der Flüssigkeit im Innenrohr, was auf eine Volumenvermehrung, auf einen Wasserzuwachs, aus dem Aussenrohr zurückzuführen ist.

Den experimentellen Beweis dafür, dass auch im Leben das Blutplasma Wasser und wässerige Lösungen aus den Gewebsspalten aufnimmt, hat Starling (135) erbracht.

Er leitete durch die Gefässe einer amputierten Extremität, deren Gewebe durch Infusion von isotonischer Salzlösung hydropisch gemacht war, defibri-

---

[1]) Dass mit dem hinüberdiffundierenden Wasser auch Salze herauswandern müssen, leuchtet ohne Weiteres ein, wenn man bedenkt, das ein Hinüberwandern von reinem Wasser zu einer abnormen Koncentrierung von Salzen in der Aussenflüssigkeit führen würde.

niertes Blut und konnte zeigen, dass nach mehrmaligem Durchleiten das letztere an Trockensubstanz abgenommen, also Wasser aus der Gewebsflüssigkeit aufgenommen hatte. So betrug in einem Falle: der Prozentgehalt des Blutes vor der Durchleitung 21,2 %; der Prozentgehalt des Blutes nach zwanzigmaliger Durchleitung durch eine normale Extremität: 21,4 %; der Prozentgehalt des Blutes nach zwanzigmaliger Durchleitung durch eine hydropische Extremität: 20,5 %.

Eine weitere, längst bekannte Thatsache, welche die Möglichkeit einer Wasserwanderung aus der Gewebsflüssigkeit in das Blut erweist, ist die Verwässerung des Blutes nach Aderlässen. Es ist oben wiederholt erwähnt worden (S. 590), dass der Trockengehalt des Blutes und Serums nach Aderlässen konstant, oft sogar sehr erheblich abnimmt. So fiel z. B. bei einem 5,5 Kilo schweren Hunde, als diesem 150 ccm Blut (30 % seines berechneten Gesamtblutes) entzogen wurden, die Trockensubstanz des Serums von 7,77 % auf 6,47 %.

Diese Verwässerung des Blutes kann nicht, wie man wohl früher gedacht hatte, auf einem stärkeren Zufluss von Lymphe in das Blut aus dem Ductus thoracicus beruhen, denn man sieht auch bei Tieren mit einer Fistel jenes Lymphganges die Blutverwässeruug eintreten. Es kann sich somit hier nur um den Übertritt von Wasser und Salzen aus den Gewebslücken in das Blutplasma handeln.

Wir haben also durch die Wände der Kapillaren zwei entgegengesetzt wirkende Flüssigkeitsströmungen: Die eine, welche, den Filtrationsgesetzen nach, Flüssigkeit aus den Kapillaren in die Gewebe befördert, die andere, welche den Diffusionsgesetzen nach, Flüssigkeit in der umgekehrten Richtung transportiert. Unter normalen Umständen halten sich diese beiden Flüssigkeitsströmuugen — wenigstens in vielen Geweben — annähernd die Wage, so dass überhaupt keine sehr erheblichen Mengen Flüssigkeit in der einen oder anderen Richtung bewegt werden. Wenn jedoch der eine der beiden Flüssigkeitsströme aus irgend einem Grunde sich verringert, wenn z. B., wie in unserem Falle, der Filtrationsdruck infolge eines Aderlasses sinkt, so gewinnt der entgegengesetzt gerichtete Flüssigkeitsstrom, in unserem Falle der Diffusionsstrom aus den Geweben in das Blut, die Oberhand und der Wassergehalt des Blutes steigt. Zu gleicher Zeit aber steigt mit zunehmendem Wassergehalt auch wieder der Filtrationsdruck, und so ist nach kurzer Zeit ein neues Gleichgewichtsstadium zwischen den beiden entgegengesetzten Flüssigkeitsströmungen erreicht.

In der Balanzierung dieser beiden Flüssigkeitsströme haben wir also eine Garantie für die Konstanthaltung des kapillären Druckes und der Produktion von Gewebsflüssigkeit (v. Regéczy [112], Starling [133]).

* * *

Weitere Untersuchungen über die bei der Abfuhr von Gewebsflüssigkeit beteiligten Bahnen sind an den serösen Höhlen (Peritoneal-, Pleural-, Perikardialhöhle) angestellt worden. Hierbei hat sich die völlige Bestätigung für das ergeben, was wir oben für die Gewebsspalten festgestellt haben. Es war ja auch kaum etwas anderes zu erwarten, da wir in den serösen Höhlen nichts anderes, als grosse erweiterte Gewebsspalten zu erkennen haben. — Bezüglich fester ungelöster Partikelchen kann es als ausgemacht gelten, dass diese ausschliesslich durch die Lymphbahnen aus den serösen Höhlen fortgeschwemmt werden, wie das ja schon durch den alten bekannten Versuch von v. Recklingshausen[1]) bewiesen wurde. — Ebenso kann man es als erwiesen betrachten, dass körperfremde gelöste Substanzen aus den serösen Höhlen vorwiegend durch die Blutkapillaren resorbiert werden, wobei im wesentlichen Diffusionskräfte mitwirken. — Letzere sind wohl auch bei der Resorption von Wasser und isotonischen Salzlösungen anzuschuldigen, indem hier, genau ebenso, wie oben hinsichtlich der Gewebsspalten, das eiweisshaltige Blutplasma kraft seines osmotischen Druckes das Wasser bezw. die dünnen Salzlösungen aus den serösen Höhlen anzieht[2]). — Hypo- und hyperisotonische Salzlösungen werden, wenn man sie in die serösen Höhlen infundiert, zunächst durch einen in das Blut bezw. aus dem Blut gerichteten Wasserdiffusionsstrom zu isotonischen Lösungen umgewandelt und verhalten sich dann wie oben erwähnt. (Orlow [99], Starling und Tubby [129], Hamburger [45], Adler und Meltzer [1], Cohnstein [27].) Daher sehen wir denn auch die Resorption von hypisotonischen Lösungen schneller erfolgen als diejenige isotonischer Lösungen, und diese wiederum weit rascher verschwinden als hyperisotonische Lösungen (Starling und Leathes [134], Adler und Meltzer [1]).

Eiweisshaltige Flüssigkeiten, z. B. Blutserum, sieht man zwar auch aus den serösen Höhlen resorbiert werden (Orlow [99]); jedoch geschieht die Resorption weit langsamer als diejenige von Salzlösungen, und man muss daher wohl daran denken, dass hierbei vorwiegend die Lymphbahnen als Resorptionsweg in Betracht kommen (Starling und Tubby [129]), dass sich somit die hochmolekularen Lösungsbestandteile beinahe verhalten, wie feste, geformte Elemente.

Spritzt man Eiweisslösungen in eine seröse Höhle ein, deren Konzentration höher ist als die des Blutplasmas (z. B. künstlich im Vakuum eingedicktes Serum), so sehen wir infolge des höheren osmotischen Drucks der infundierten Flüssigkeit einen Wasserstrom aus dem Blut in die seröse Höhle sich ergiessen, und dadurch das Volumen der infundierten Lösung

1) Virchows Archiv, Bd. 22, S. 172.

2) Bezüglich der Resorption von Wasser aus den serösen Höhlen denkt selbst Heidenhain (54), der sonst die resorbierende Thätigkeit der Blutkapillaren bezweifelt (s. o. S. 594), an eine vorwiegende Beteiligung der Blutkapillaren.

zunehmen (Orlow [99]). Ist dadurch die Konzentration der letzteren bis zu derjenigen des Blutplasmas gesunken, so verhält sich die eingespritzte Lösung wie solches, d. h. es findet eine langsame Resorption, wohl vorwiegend durch die Lymphbahnen, statt.

III. Die Entstehung des Hydrops.

Es ist bereits in der Einleitung (S. 568) darauf aufmerksam gemacht worden, dass Hydrops oder Ödem, d. h. eine übermässige Ansammlung von Gewebsflüssigkeit, dann zustande kommt, wenn ein Missverhältnis besteht zwischen Produktion und Abfluss von Gewebsflüssigkeit.

Da wir nun die Produktion von Gewebsflüssigkeit sich vermehren sahen:

1. bei gesteigertem endokapillären Druck (S. 578),
2. bei vermindertem Gewebsdruck (S. 585),
3. bei gesteigerter Permeabilität der Kapillarwand (S. 586),
4. bei veränderter chemischer Beschaffenheit des Blutplasmas (S. 589),
5. bei veränderter chemischer Beschaffenheit der Gewebsflüssigkeit (S. 591),

und da wir ferner die Abfuhr der Gewebsflüssigkeit bewirkt werden sahen:

1. durch die Lymphbahnen,
2. durch die Blutbahn,

so können wir theoretisch folgende Ursachen für das Zustandekommen von Hydrops oder Ödem anschuldigen:

1. Steigerung des endokapillären Druckes,
2. Verminderung des Gewebedruckes,
3. Steigerung der Permeabilität der Kapillarwände,
4. chemische Veränderung des Blutplasmas,
5. chemische Veränderung der Gewebsflüssigkeit,
6. Störungen in dem Abfluss der Gewebsflüssigkeit durch die Lymphbahnen,
7. Störungen in dem Abfluss der Gewebsflüssigkeit durch die Blutbahnen.

Man hat wohl gelegentlich solche Hydropsien, welche durch eine der fünf erstgenannten Ursachen bewirkt waren, als aktive Ödeme denjenigen sogenannten passiven Ödemen gegenübergestellt, welche durch Störungen des Abflusses der Gewebsflüssigkeit durch die Lymph- oder Blutbahnen verursacht wurden.

Es tritt nun in der Praxis kaum jemals der Fall ein, dass eine einzige der angeführten Ursachen allein zur Bildung des Hydrops führt; in der grossen Mehrzahl der Fälle konkurrieren eine ganze Reihe gleichzeitig wirksamer Faktoren bei der Erzeugung der Wassersucht (Starling [135]).

Wenn wir z. B. durch Unterbindung sämtlicher aus einem Organe abfliessenden Venen Hydrops entstehen sehen (s. S. 598), so kommt dieser zustande, teils durch den infolge der Stauung gesteigerten Kapillardruck (s. oben ad 1), teils durch die infolge der Stauung gesteigerte Durchlässigkeit der Kapillarwand (s. oben ad 3), teils durch die infolge der Stauung verminderte Abfuhr der Gewebsflüssigkeit durch die Blutbahnen (s. oben ad 7). — Es werden jetzt im folgenden die verschiedenen Ursachen des Ödems bezw. Hydrops einzeln erörtert werden.

1. Ödem durch Steigerung des endokapillären Drucks.

Die meisten Manipulationen, welche eine Steigerung des endokapillären Druckes und dadurch eine Vermehrung der Produktion von Gewebsflüssigkeit auslösen (s. S. 578), können, besonders wenn sie sich mit anderen, die Ödembildung begünstigenden Faktoren vergesellschaften, zur Entstehung von Ödem führen.

Derjenige Eingriff, welcher hierbei zunächst in Betracht kommt, ist die Erschwerung oder Hemmung des venösen Abflusses. Ebenso wie wir oben (S. 579) dieser Operation eine Beschleunigung des Lymphstroms folgen sahen, so beobachten wir auch sehr häufig als Effekt dieses Eingriffes die Entstehung von Ödem. Es ist allgemein bekannt, dass die Verlegung oder Unterbindung grosser Venenstämme beim Menschen sehr häufig von Ödem gefolgt ist, und auch im Tierexperiment kann man die Ödembildung leicht demonstrieren, vorausgesetzt, dass nicht durch einen sich rasch etablierenden kollateralen Kreislauf der Abfluss des Blutes durch Seitenbahnen ermöglicht, und so die Stauung beseitigt wird. Beim Frosche z. B., bei welchem das Blut der hinteren Extremitäten fast ausschliesslich durch die Vena femoralis abgeführt wird, erzeugt die Unterbindung dieses Gefässes fast stets ein erhebliches Ödem des betreffenden Beines (Cohnheim [17], I. S. 149). Anders liegen die Verhältnisse z. B. beim Hunde. Hier sah man nach der Unterbindung einer Schenkelvene nur in seltenen Fällen ein Ödem sich entwickeln, und auch nur dann, wenn ausser der Unterbindung der Vene noch andere, den endokapillären Druck steigernde, Operationen vorgenommen wurden, wie z. B. die Durchschneidung des Nervus ischiadicus (Ranvier [109], Hehn [50]). Diese Misserfolge werden aber wohl mit Recht auf das von den betr. Autoren angewendete Versuchsverfahren zurückgeführt. Verhindert man nämlich die Entwickelung von kollateralen venösen Bahnen, indem man sämtliche Venen der betr. Extremität entweder ligiert (Rott [121], Colin [29]), oder mit Gips (Sotnitschewsky [127]) oder mit Fibringerinnseln (Wooldridge [153], Starling [133]) verstopft, so sieht man in jedem Falle ein typisches Stauungsödem sich entwickeln. Dass die Bildung des letzteren bei gleichzeitigem Eingreifen anderer, die Ödembildung fördernder

Faktoren, wie z. B. Vasomotorenlähmung (Ranvier [109], Hehn [50]), Hydrämie (Cohnheim und Lichtheim [18]), Ligierung der Lymphgefässe (Boddaert [9, 10]), Entzündung (Jankowski [61]) u. dergl. wesentlich rascher und energischer erfolgt, ist selbstverständlich, es kann jedoch kaum bezweifelt werden, dass auch die blosse Hemmung der venösen Abfuhr zur Ödembildung führen kann. Ob hierbei allein die Steigerung des endokapillären Druckes ätiologisch in Betracht kommt, oder ob auch vielleicht die bei längerer Venenobstruktion eintretenden sonstigen Störungen, z. B. die Asphyxie der Kapillarendothelien, ursächlich anzuschuldigen sind, bleibe dahingestellt.

Dass auch eine blosse Erschwerung, ohne völlige Hemmung, des venösen Abflusses zum Ödem führen kann, ergiebt sich aus zahlreichen Beobachtungen, in welchen man wassersüchtige Anschwellungen als Folge des Druckes starker Tumoren oder Kotmassen (von Recklingshausen [111]), ja sogar als Folge des Druckes seitens des schwangeren Uterus (Lantos [69]) eintreten sah. Auch konnte Senator (125) an ödematösen Extremitäten direkt durch Messung nachweisen, dass eine Kompression der Venen zu einer Steigerung des Ödems führte.

Ebenso, wie in den bisher beschriebenen Fällen die Erschwerung des lokalen Blutabflusses zur Bildung oder Vermehrung von Ödem führte, so sehen wir als Folge der Erschwerung des Blutstroms in den grossen Körpervenen allgemeine Ödeme, Hydrops sich entwickeln. Dies ist z. B. der Fall bei inkompensierten Herzfehlern oder Schwäche des Herzmuskels. Wir sehen in solchen Fällen, dass die Herzpumpe allmählich unfähig wird, das gesamte, ihr aus den Venen zuströmende Blut in die Arterien hinüber zu befördern, wir finden daher eine erhebliche Rückstauung im Venensystem, und infolgedessen, besonders da sich zu dem gesteigerten Kapillardruck jetzt meist auch Hydrämie und eine Steigerung der Durchlässigkeit der Kapillarwände gesellt, eine erhöhte Bildung von Gewebsflüssigkeit, und, bei der verminderten Resorption durch die Blutgefässe, daher die Entstehung von Hydrops.

In dieses Kapitel gehört selbstverständlich auch die Bildung von Ascites bei schweren Lebererkrankungen, welche mit einer Kompression oder Verödung der Pfortaderäste verbunden sind (Lebercirrhose, Carcinom etc.).

Bezüglich der chemischen Beschaffenheit der Flüssigkeit des Stauungsödems ist zu bemerken, dass man nach den oben (S. 580) gemachten Bemerkungen eine sehr geringe Konzentration und daher ein niedriges spezifisches Gewicht erwarten sollte. Dies ist denn auch in Fällen von wirklichem reinem Stauungshydrops gefunden worden (Hoffmann [57, 59], Neuenkirchen [98] u. A.). Kombiniert sich aber mit der Stauung der Effekt einer gesteigerten Permeabilität der Kapillarwände, so können unter Umständen

auch etwas höhere Konzentrationswerte angetroffen werden (s. z. B. bei Senator [125]).

Es sei übrigens ausdrücklich auch an dieser Stelle (vergl. auch oben S. 580) noch einmal betont, dass alle Konzentrationsdifferenzen sich nur durch Unterschiede im Eiweissgehalt erklären. Der Gehalt an Salzen und anderen krystalloiden Stoffen ist in allen hydropischen Flüssigkeiten annähernd identisch gefunden worden (Runeberg [123]).

Ein weiteres Moment, welches wir den Kapillardruck und dadurch die Bildung der Gewebsflüssigkeit steigern sahen (s. S. 581), ist die Lähmung vasokonstriktorischer bezw. die Reizung vasodilatatorischer Nerven.

In der Mehrzahl der in Betracht kommenden Fälle handelt es sich dabei sicherlich um die Nerven der kleinen oder mittleren Arterien; ob auch — wie Unna (149) und Dourdouffi (34) wollen — die Nerven der Venen hierbei von Einfluss sein können, ist noch nicht entschieden.

Jedenfalls verfügt die Litteratur über eine grosse Anzahl von Beobachtungen, in welchen man infolge nervöser Reizungen oder Lähmungen Ödeme sich entwickeln sah. Das berühmteste Beispiel hierfür ist wohl das Ödem der Zunge des Hundes, welches man nach einem bekannten Versuche von Ostroumoff (citiert von Cohnheim [17]) nnd Marcacci (82) auf Reizung der Chorda tympani bezw. des Nervus lingualis eintreten sieht, und welches wohl kaum anders gedeutet werden kann, denn unter der Annahme, dass es sich hier um den Effekt vasodilatatorischer Reizung handelt (Heidenhain [52], Dourdouffi [34]).

In ähnlicher Weise, wenn auch weniger konstant, sah man auch Ödem der Lippen nach Reizung der Ansa Vieussenii (Rogowicz [119]), und Ödem der Glandula submaxillaris auf Reizung der Chorda (Dourdouffi [34]) eintreten, letzteres allerdings nur dann, wenn der Ausführungsgang der Drüse unterbunden war.

Vielleicht gehört in dieses Gebiet auch der bekannte Versuch von E. Brücke[1]), wonach bei hungernden Fröschen (nur bei solchen!), die Durchschneidung des N. Ischiadicus zur Bildung von Ödem führt. Berggrün (6), der diesen Versuch nachgemacht hat, führt das Ödem auf die bei den operierten Tieren sich entwickelnde Stase zurück.

Weitere Beispiele, welche den engen Zusammenhang zwischen der Ödembildung und dem vasomotorischen Nervensystem beweisen, sind die oben erwähnten Beobachtungen von Ranvier (109) und Hehn (50), wonach die Unterbindung der Vena femoralis beim Hunde nur dann zur Ödembildung führt, wenn gleichzeitig die Durchschneidung eines Ischiadicus mit ausgeführt wird; ferner die Angaben von Cohnheim (17 S. 152) und Roger (117), wonach die Unterbindung der Ohrvenen beim Kaninchen

1) S. Wagners Handbuch der allgem. Pathologie. 7. Aufl. S. 740.

besonders dann zur Bildung von Ödem Veranlassung giebt, wenn zu gleicher Zeit der Sympathikus am Halse durchschnitten, oder das Ganglion cervicale supremum exstirpiert wird. Ebenso sah auch Dembowski (33) bei hydrämischen Tieren Ödem des Halses, der Hinterextremität und der Lunge eintreten, wenn der Nervus sympathicus, ischiadicus oder vagus durchschnitten wurde.

Auch auf reflektorischem Wege können bekanntlich die Vasomotoren beeinflusst werden, und es ist daher nicht wunderbar, dass man auch von reflektorisch ausgelösten Ödemen gesprochen hat. So sah Schiff (s. bei v. Recklingshausen [111] S. 106) auf andauernde Reizung sensibler Nerven reflektorisch Vasodilatation und Ödembildung eintreten. Auch manche Fälle aus der klinischen Erfahrung dürften in ähnlicher Weise zu deuten sein, so die eigentümlichen Hautödeme, welche man bei Frauen bei Veränderung in den Genitalorganen beobachtet (Börner [11]), ferner die bekannten Fälle von Urticaria nach Magenverstimmung, die merkwürdige von Vauquez (150) mitgeteilte Krankengeschichte, in welcher sich nach einer Phlebitis des rechten Beines ein Ödem des linken Beines entwickelte u. s. f.

Überhaupt hat uns die menschliche Pathologie eine ganze Reihe von interessanten Beziehungen zwischen Nervenkrankheiten und Ödembildung kennen gelehrt: so sah man bei Myelitis, Syringomyelie (Remak [113]), Lähmung des Hals-Sympathikus (Lewinski [79]), Trigeminusneuralgie (Mitchell [92] u. a.), Ischias, Tabes, (Matthieu [83]), Hysterie (Gilles de la Tourette und Dutil [40]), Morbus Basedowii (Maude [84], Millard [90], Möbius [93]) und vielen anderen Nervenkrankheiten Ödeme sich entwickeln. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich dabei sicherlich um Störungen der Gefässinnervation; begünstigend mögen jedoch vielleicht auch andere Faktoren einwirken, z. B. das Fehlen der normalen Beweglichkeit bei Lähmungen (s. S. 609), möglicherweise auch eine Erkrankung der die Lymphgefässe versorgenden speziellen Nerven (s. S. 593).

In die Gruppe der nervösen oder angioneurotischen Ödeme gehören gewiss auch viele Fälle des sogenannten Quinckeschen circumskripten Ödems der Haut (Quincke [107], Bauke [4], Joseph [62], Riehl [116], Courtois-Suffit [31] u. A.), besonders wohl diejenigen Erkrankungsformen, welche sich durch eine gewisse Neigung zur Vererbung auszeichnen (Strübing [139], Milroy [91]). — Den cirkumskripten Hautödemen gliedern sich die wenigen bisher beschriebenen Fälle von angioneurotischem Ödem des Kehlkopfs (Peltesohn [103] u. A.), der Lunge (H. Müller [94], Kornfeld [65]) und der Gelenke (Kennedy [63] u. A.) an. Es ist jedoch zu betonen, dass sicherlich viele der erwähnten Erkrankungen, ja auch wohl manche der als „angioneurotisch" gedeuteten Hautödeme, auf eine toxisch vermehrte Permeabilität der Kapillarwände zurückgeführt werden müssen (s. S. 606). —

Auch der dritte Eingriff, dessen wir uns oben (s. S. 583) zur Steigerung des endokapillären Druckes bedienten, die Vermehrung des Gefässinhalts,

kann infolge der gesteigerten Produktion von Gewebsflüssigkeit zur Ödembildung führen, besonders wenn gleichzeitig andere, die Ödembildung fördernde Faktoren eingreifen, wie Vasomotorenlähmung, Stauung oder Entzündung (Jankowski [61]).

Diese Thatsache ist durch eine ganze Reihe von experimentellen Untersuchungen sicher gestellt worden. Ganz besonders bekannt sind unter diesen die Versuche von Cohnheim und Lichtheim (18). Injizierten diese Autoren ihren Versuchshunden grosse Mengen warmer indifferenter Kochsalzlösung in eine Vene, so beobachteten sie, neben einer bedeutenden Vermehrung aller wässerigen Ausscheidungen und des Lymphstroms (s. S. 583), eine starke wässerige Durchtränkung vieler Organe, z. B. des Pankreas, der Magenschleimhaut, der Leber, Nieren, Gallenblase, Samenblasen und des retroperitonealen Gewebes, daneben auch eine reichliche Flüssigkeitsansammlung im Abdomen. — Ödem der Pleura, des Gehirns, der Lungen und des Unterhautfettgewebes liess sich nicht feststellen.

Diese Versuche sind später von Raum (110), Leathes und Starling (134), Francotte (36), Jacubowitsch (60), Dembowski (33) und Gärtner (37) wiederholt worden, und haben meist zu ähnlichen Resultaten geführt, doch heben manche der genannten Autoren ausdrücklich hervor, dass sie, neben den von Cohnheim und Lichtheim (18) beobachteten Veränderungen, auch Ödem des Gehirns (Jacubowitsch [60]), und des Unterhautfettgewebes (Francotte [36], Gärtner [37]) gefunden hätten, letzteres besonders dann, wenn die Abkühlung der Versuchstiere und die hierdurch bedingte Kontraktion der kleinen Hautgefässe vermieden wurde (Dembowski [33]).

Durch diese Angabe der Nachuntersucher fällt die Behauptung von Cohnheim und Lichtheim (18), dass Anasarka, d. h. Ansammlung von Flüssigkeit im Unterhautfettgewebe, nicht durch hydrämische Plethora bewirkt werden könne. Es wird allerdings auch von Francotte (36) und Gärtner (37) zugegeben, dass bei ihren Versuchshunden das Anasarka stets weit schwächer ausgebildet war als der Ascites. Dies ist jedoch durchaus nicht wunderbar, wenn man erwägt, dass die Haut der Hunde, welche wesentlich andere Funktionen hat als z. B. die Haut des Menschen (Gärtner [37], Salvioli [124]), überhaupt eine ausserordentlich geringe Neigung zur Ödembildung besitzt. Sieht man es doch z. B. bei nephritischen Hunden nur äusserst selten zur Entstehung von Anasarka, dagegen sehr häufig zur Bildung von Ascites kommen. Beim nephritischen Menschen ist bekanntlich das Gegenteil die Regel, und so kann es denn auch keine Verwunderung erwecken, dass man bei einem Menschen, durch intravenöse Einspritzung reichlicher Mengen Flüssigkeit, nicht nur leichten Ascites und Hydrothorax, sondern auch ein deutlich ausgebildetes Anasarka hervorrufen konnte (Leichtenstern [75] S. 12).

Es kann somit nicht zweifelhaft sein, dass eine starke Vermehrung des Gefässinhalts, also Plethora oder hydrämische Plethora, unter Umständen zur Bildung von Ödemen, Ascites, Anasarka führen kann. Auch hier jedoch muss es zweifelhaft bleiben, ob es der durch die Plethora gesteigerte kapilläre Blutdruck, oder vielleicht die durch die wässerige Blutbeschaffenheit gesteigerte Permeabilität der Kapillarwand (s. S. 605) ist, welche das eigentliche ätiologische Moment für die Ödembildung abgiebt. —

Bei einer Reihe von Erkrankungen, welche meist mit einer Verminderung der Wasserausscheidung verbunden sind, entwickelt sich bekanntlich das Bild der hydrämischen Plethora, so z. B. bei Herz- und Nierenkrankheiten. Es lag daher sehr nahe, die Ödeme, welche eine häufige, ja beinahe konstante Begleiterscheinung dieser Erkrankungen bilden, auf die hydrämische Plethora zurückzuführen. Diese Anschauung ist bekanntlich für die Nierenkrankheiten von Bartels aufgestellt und später von Rosenstein (120) Salvioli (124), Gärtner (37) u. a. verteidigt werden. Es kann wohl nach dem bisher ausgeführten kaum zweifelhaft sein, dass z. B. eine Nephritis, welche mit hochgradiger hydrämischer Plethora verbunden ist, durch die letztere allein bereits zum Ödem führen kann; sehen wir doch auch nach anderen Erkrankungen, welche die Ausscheidung der Wassermenge herabsetzen[1]), gelegentlich Ödem eintreten, so z. B. bei Harnretention infolge von Strikturen (Michel [88]). Neben der hydrämischen Plethora entwickeln sich aber z. B. im Verlaufe einer Nephritis noch eine ganze Reihe anderer, die Ödembildung fördernder Faktoren (s. S. 606 und S. 608) und im Einzelfalle wird es daher kaum möglich sein, mit Sicherheit festzustellen, ob das Ödem eines Nephritikers von der hydrämischen Plethora oder von anderen Ursachen abhängt. Meist werden wohl eine ganze Reihe von Faktoren gleichzeitig als ätiologische Momente in Betracht kommen, wie dies ja überhaupt bei den meisten Ödemen, die der Kliniker zu Gesicht bekommt, der Fall zu sein pflegt (s. S. 597).

So erklärt es sich denn auch, dass die Stärke der Ödeme keineswegs immer umgekehrt proportional dem spezifischen Gewicht (Hammerschlag [47, 48]) oder dem Hämoglobingehalt des Blutes (Benczár und Czatáry [5] steigt und fällt, und dass auch ein Herabgehen der Ödeme mit Steigerung der Harnmenge nicht in allen, wenn auch in den meisten Fällen zu beobachten ist.

---

1) Diejenigen Fälle, in welchen eine fehlende Harnausscheidung durch starke wässrige Diarrhoen, starkes Erbrechen und dergl. kompensiert wird, können natürlich hierbei nicht in Betracht kommen.

2. Ödem durch Sinken des Gewebedrucks.

Wir sahen oben (S. 585 und S. 592), dass das Sinken des Gewebedrucks einen doppelten Effekt hat, indem es einerseits eine Steigerung der Gewebsflüssigkeitsproduktion bedingt, andererseits den Abfluss der Gewebsflüssigkeit in die Lymphbahnen erschwert. Da beide Faktoren geeignet sind, das Gleichgewicht zwischen Bildung und Abfluss von Gewebsflüssigkeit zu stören, so ist es nicht zu verwundern, dass das Sinken des Gewebedrucks eine häufige Ursache für die Entstehung von Ödem bildet (Monro cit. bei E. Wagner [151], Landerer [68]).

Es ist allerdings nicht in jedem Falle leicht zn konstatieren, ob die Abnahme der Elastizität, welche man an einem ödematösen Gewebe konstatiert, und welche sich bekanntlich schon durch das Stehenbleiben der durch Fingerdruck erzeugten „Delle“ manifestiert, als Ursache oder aber als Folge der Ödembildung zu betrachten ist.

Ebenso nämlich, wie man in ödematösem Gewebe Muskel- und Nervenfasern zu Grunde gehen sieht, so könnte man auch an einen durch den Druck des Ödems bedingten Schwund der elastischen Fasern denken und so die Befunde erklären, welche Landerer (68) bei der Vergleichung ödematöser und normaler Haut gemacht und als ätiologisches Moment verwertet hat.

Fand er doch z. B., dass während ein Stückchen normaler Haut durch ein Gewicht von 100 g nur um 14,5 % gedehnt wurde, ein gleich grosses und von demselben Individuum stammendes Stückchen ödematöser Haut durch das gleiche Gewicht eine Dehnung von 20 % erlitt. Auch kehrte die ödematöse Haut nach Fortnahme des Gewichts weit langsamer und unvollkommener zu ihrer früheren Länge zurück, als das normale Hautstück.

Von einer Gruppe von Ödemen kann man es wohl mit einiger Wahrscheinlichkeit aussprechen, dass sie durch das Sinken des Gewebedrucks zustande kommen, das sind die sogenannten Oedeme ex vacuo. Wenn es an irgend einer Stelle im Tierkörper, aus irgend welchen Gründen, zur Bildung eines Hohlraums im Gewebe gekommen ist, so sehen wir denselben sich nach kurzer Zeit mit Gewebsflüssigkeit füllen. Es erscheint kaum zweifelhaft, dass der Übertritt von Gewebsflüssigkeit in diesem Falle dadurch bedingt oder wenigstens erleichtert wird, dass dem endokapillären Blutdruck hier kein Gewebedruck gegenübersteht, welcher seine Intensität schwächen könnte. Es kommt, mit anderen Worten, statt der Differenz der Drucke F — f (s. S. 578), hier der volle Druck F zur Geltung, da f = 0 wird.

3. Ödem durch gesteigerte Durchlässigkeit der Kapillarwand.

Wir haben oben die grosse Bedeutung erwähnt, welche die Permeabilität der trennenden Membran für Filtrations- (s. S. 570), Diffusions- (s. S. 571) und

Transsudationsvorgänge (s. S. 575) besitzt, und haben daraus abgeleitet, dass auch die Bildung der Gewebsflüssigkeit mit in erster Linie von der Durchlässigkeit der hier in Betracht kommenden porösen Scheidewand, d. h. der Kapillarendothelien, abhängig ist (s. S. 586).

Als notwendige Konsequenz dieser Überlegung ergiebt sich denn auch, dass eine Steigerung der Permeabilität der Kapillarwand eine häufige Ursache abnormer Ansammlungen von Gewebsflüssigkeit sein wird, und zwar werden wir im folgenden erkennen, dass alle jene Faktoren, durch welche wir oben die Permeabilität der Kapillaren verändert werden sahen, unter Umständen zur Bildung von Ödem oder Hydrops führen können.

In sehr seltenen Fällen scheint eine angeborene starke Durchlässigkeit der Kapillarwände einzelner Körpergebiete vorzukommen, die dann zur Entstehung der sogenannten hereditären Ödeme führt (Milroy [91]); vielleicht allerdings handelt es sich bei den letzteren auch um eine angeborene abnorme Erregbarkeit der Nerven gewisser Gefässprovinzen (s. S. 601).

Es ist an dieser Stelle noch einmal daran zu erinnern, dass die Gefässe bei verschiedenen Altersstufen und in verschiedenen Organen eine oft sehr wechselnde Permeabilität besitzen (s. S. 586). Daher erklärt es sich denn auch, dass in den verschiedenen Lebensaltern die Neigung zur Ödembildung eine sehr verschiedene ist, so dass z. B. Kinder als besonders prädisponiert gelten (Jacubowitsch [60]).

Unter denjenigen Momenten nun, welche eine gesteigerte Durchlässigkeit der Kapillarwand bedingen, haben wir oben (S. 588) in erster Linie temporäre Unterbrechung der arteriellen Blutzufuhr kennen gelernt, welche eine Schädigung, eine „Asphyxie", der Kapillarendothelien veranlasst. So sehen wir denn auch, dass die temporäre Unterbrechung der Blutzufuhr eine häufige Ursache für die Ödembildung darstellt, besonders wenn nach späterer Freigabe der arteriellen Blutzufuhr andere ödembildende Momente eingreifen, wie Hydrämie, Stauung, vasomotorische Lähmung (Cohnheim [17], Starling [133], Lazarus-Barlow [71]).

Ebenso, wie eine mechanische Verhinderung genügender Blutzufuhr zu den Kapillarzellen, wirkt eine chemische Veränderung des die Nahrungszufuhr vermittelnden Blutes. Wird das letztere durch Hunger (s. E. Brückes Versuch am Hungerfrosch S. 600), durch unzweckmässige Ernährung (Hartmann [49]), durch Verwässerung (vgl. den interessanten Versuch von Schulz cit. bei E. Wagner [151], Cohnheim und Lichtheim [18]), durch Eiweissverlust und dergleichen in seinen chemischen Eigenschaften verändert, so leiden die Kapillarendothelien unter der ungenügenden Ernährung, ihre Permeabilität steigt und wenn irgend welche Faktoren eingreifen, welche die Transsudationsvorgänge verstärken, so kommt es zur Bildung von Ödemen.

In anderen Fällen werden die Kapillarendothelien direkt durch mechanische (Zertrümmerung), thermische (Verbrühung Lassar [70], Erkältung

Talma [140], Senator [126]) oder chemische Eingriffe geschädigt und ihre Durchlässigkeit gesteigert. Wenn wir z. B. als Symptom einer Verbrennung oder Erfrierung eine Blase entstehen sehen, so ist hier kein anderes ätiologisches Moment verantwortlich zu machen, als die erhöhte Permeabilität der Kapillarwand.

Dieselbe Ursache ist es auch, welche nach Einwirkung gewisser chemischer Agentien, nach Einspritzungen oder Einreibungen von Krotonöl, Terpentin, Petroleum, Jodtinktur, nach Kantharidenpflaster und Senfteigen, bei Insektenstichen und Schlangenbissen zur Bildung lokaler Ödeme führt. Unterstützt wird die letztere, wie auch in allen anderen Fällen, durch etwaige gleichzeitig angreifende ödembildende Momente, wie z. B. Stauung (Francotte [36], Vasomotorenlähmung (Jankowski [61]) oder Hydrämie (Jankowski [61], Cohnheim und Lichtheim [18]).

Auch das kollaterale Ödem, welches man in der Nähe entzündeter Körperteile beobachtet, beruht wohl, neben der aktiven Hyperaemie, auf einer lokalen Schädigung der Kapillarwände infolge chemischer Reizung. — Auch die pleuritischen Exsudate, welche man durch intrapleurale Einspritzung reizender Stoffe, z. B. von Jequirty-Infus oder auch von heissem Wasser — besonders bei gleichzeitigem Vorhandensein hydrämischer Plethora — erzeugen kann (Starling und Leathes [136]), gehören in dieses Kapitel.

Seltener als die geschilderten lokalen Ödeme sehen wir die Entstehung von allgemeinem Hydrops infolge von Schädigung der gesamten Körperkapillaren durch ein im Blute kreisendes Gift. Doch fehlt es auch für das Vorkommen solcher Fälle nicht an Beispielen, und die Lehre vom „infektiösen Hydrops“ ist gerade in der neueren Zeit vielfach gefördert worden. So will man manche Fälle von Hydrops articulorum intermittens (Grube [41] von Ödem bei Scharlach ohne Nephritis (Quincke [108]), bei Influenza, Diphtherie und an anderen Infektionskrankheiten (Hamburger [43], Talma [140]) auf die Anwesenheit giftiger, die Kapillarwände schädigender, im Blute kreisender Bakterienprodukte zurückführen. Auch das Entstehen von Urticaria und Hautödem nach Genuss gewisser Speisen (Krebse, Erdbeeren etc.) hat man auf die Anwesenheit solcher lymphagogen Gifte zu beziehen versucht (Heidenhain [51]). In einigen, allerdings vereinzelten Fällen konnte man hier die gesteigerte Durchlässigkeit der Kapillaren dadurch direkt nachweisen, dass sich ausser den Ödemen auch Haut- und Schleimhautblutungen einstellten (Küssner [67] u. A.).

Eine besondere Erwähnung verdient an dieser Stelle die Hypothese von Cohnheim und Lichtheim (18), der zufolge auch die nephritischen Ödeme in dieses Kapitel gehören. Jene Autoren nehmen an, dass bei Nierenentzündung die im Blute kreisenden toxischen Produkte des allgemeinen Stoffwechsels, oder aber giftige Bakterienprodukte, eine Schädigung der Kapillaren, besonders der Haut, hervorrufen. Diese Hypothese ist besonders von Senator

(126) dadurch gestützt worden, dass er darauf hinwies, dass gerade diejenigen Nephritiden, welche mit einer Entzündung der Kapillarendothelien der Glomeruli einhergehen, wie z. B. die Scharlach-, Erkältungs- und Schwangerschaftsnephritis, auch zur Bildung von Ödemen prädisponieren. — Es ist nicht zu leugnen, dass hiernach die oben erwähnte Theorie an Wahrscheinlichkeit gewinnt, besonders wenn man erwägt, dass es sogar gelungen ist, nachzuweisen, dass das Blutserum eines Nephritikers stark lymphagog wirkt Starling [133]). Andererseits ist aber daran zu erinnern, dass bei der Nephritis, selbst abgesehen von der durch Herzkomplikationen bedingten Stauung, noch eine ganze Reihe von anderen Faktoren in Betracht kommt, welche die Bildung von Ödemen begünstigen. Man erinnere sich nur an die durch Harnverminderung verursachte hydrämische Plethora und an die durch den Eiweissverlust bedingte Hypalbuminose des Blutes! — Man kann darum — meiner Meinung nach — vorläufig nur darauf hinweisen, dass bei der Nephritis eine ganze Reihe von ödembildenden Faktoren gleichzeitig eingreifen, so dass die ätiologische Deutung der einzelnen hydropischen Anschwellung kaum mit Sicherheit gelingen dürfte.

Ganz ebenso, wie wir die Trockensubstanz oder vielmehr den Eiweissgehalt der Gewebsflüssigkeit (Lymphe) bei erhöhter Durchlässigkeit der Kapillarwände in die Höhe gehen und auch die morphologischen Elemente sich vermehren sahen (s. S. 587), so finden wir auch die Ödemflüssigkeit bei den in Rede stehenden Fällen auffallend reich an körperlichen, wie auch an hochmolekularen gelösten Bestandteilen.

Es genügt, zum Beweise hierfür, an die alte klinische Unterscheidung zwischen der konzentrierten „Exsudat“- und der verdünnten „Transsudat“-Flüssigkeit zu erinnern: erstere entspricht demjenigen Ödem, welches durch Veränderung der Permeabilität der Wände erzeugt ist, letztere ist meist mit dem Stauungsödem identisch.

Unter den zahlreichen vergleichenden Analysen von Exsudaten und Transsudaten (s. Hoffmann [57, 59], Reuss [114], Runeberg [123] u. A.) greife ich als Beispiel die Angaben von Neuenkirchen (98) heraus, welcher das spezifische Gewicht verschiedener hydropischer Flüssigkeiten, wie folgt, bestimmte.

	Peritoneum	Pleura
Morbus Brightii	1006,0	1006,9
Cirrhosis hepatis	1008	—
Allgemeine venöse Stase	1012	1012,2
Pleuritis tuberculosa	—	1018
Peritonitis	1018	—
Pleuritis purulenta	—	1021,3

Es ist übrigens für die chemische Beschaffenheit der verschiedenen hydropischen Flüssigkeiten auch die Stelle des Ödems von Wichtigkeit, denn,

da die Kapillaren aller Körpergewebe nicht alle gleich durchlässig sind, so zeigen natürlich auch die verschieden lokalisierten Ödeme verschiedene Konzentrationen. So fand z. B. Reuss (114) den Eiweissgehalt

	Bei Exsudaten mehr als ‰	Bei Transsudaten weniger als ‰
In der Pleura	40	25
Im Peritoneum	40—45	15—20
Im Unterhautfettgewebe	40	10—15

Man erkennt, dass, während die unveränderten Kapillaren in ihrer Durchlässigkeit erheblich differieren, die durch Entzündungsvorgänge in ihrer Permeabilität geschädigten Kapillarwände annähernd die gleiche Durchlässigkeit besitzen.

4. Ödem durch Veränderung der chemischen Beschaffenheit des Blutes.

Über die Beziehungen zwischen chemischer Beschaffenheit des Blutes und Ödembildung ist wenig bekannt.

Man nahm lange Zeit hindurch an, dass eine Verarmung an Eiweiss (Hypalbuminose), wie man man sie z. B. bei Nephritis, schweren Eiterungen und dergl. beobachtet, infolge der leichteren Filtrierbarkeit des Blutes zur Entstehung von Ödemen führen könne. Diese Anschauung scheint nicht richtig zu sein, wenigstens haben diejenigen Autoren, welche auf experimentellem Wege Hydrämie ohne gleichzeitige Plethora an Tieren herstellten, die Entwickelung von Ödemen nicht sicher beobachtet (Cohnheim und Lichtheim [18], Dembrowski [33]). — Dass die Hypalbuminose jedoch die Entstehung von Ödemen begünstigen kann, ist wohl zweifellos. Man bedenke nur, wie sehr die Ernährung der Kapillarendothelien bei mangelndem Eiweissgehalt des Blutes leidet (s. S. 588), und wie sehr ausserdem die Resorption von Flüssigkeit durch die Blutbahn infolge der Hydrämie herabgesetzt wird (s. S. 610).

Möglicherweise gehören zu der in Rede stehenden Gruppe von Ödemen noch manche Fälle von allgemeinem Hydrops bei Vergiftungen und akuten Infektionskrankheiten. Sahen wir doch oben (s. S. 590), dass durch manche Gifte und Toxine eine starke Veränderung in der chemischen Beschaffenheit des Blutes eingeleitet wird, welche hauptsächlich dadurch charakterisiert ist, dass unter Einwirkung jener Substanzen ein massenhaftes Zugrundegehen von weissen Blutkörperchen beobachtet wird. Es ist nicht unmöglich, ja, aus manchen Gründen sogar wahrscheinlich, dass die hierbei frei werdenden und in das Blutplasma übergehenden Substanzen die Filtrierbarkeit und Diffusibilität des letzteren wesentlich verändern, und dadurch zu einer gesteigerten Produktion von Gewebsflüssigkeit und zur Hydropsbildung beitragen.

5. Ödem durch Veränderung der chemischen Beschaffenheit der Gewebsflüssigkeit.

Ob eine abnorm reichliche Ansammlung von Stoffwechselprodukten innerhalb der Gewebe die Bildung von Ödem herbeiführen oder fördern kann, ist nicht sicher bewiesen. Immerhin sprechen gewisse Erfahrungen von Lazarus-Barlow (71) zu Gunsten dieser Möglichkeit. Dieser Autor tetanisierte nämlich die Muskeln eines Hundeschenkels, welcher für längere Zeit durch Abklemmung der Arterien aus dem allgemeinen Kreislauf ausgeschlossen war. Wurde nun die Arterienklemme gelöst und durch Unterbindung der Vene eine starke venöse Stauung eingeleitet, so entwickelte sich ein weit stärkeres Ödem, als bei dem anderen Beine, welches genau ebenso behandelt worden war, nur mit dem Unterschied, dass die Tetanisierung der Muskeln unterblieben war.

6. Ödem infolge von Behinderung des Abflusses der Gewebsflüssigkeit durch die Lymphbahnen.

Eine Verlegung der Lymphbahnen führt in der Mehrzahl der Fälle nicht zur Entstehung von Ödem (Jankowski [61], Lazarus-Barlow [71]), aus dem Grunde, weil die Lymphbahnen in noch weit höherem Grade als die Blutbahnen durch kollaterale Seitenäste unter einander anastomosieren, und so den Abfluss der Gewebsflüssigskeit auch nach Verlegung einzelner Lymphstämme ermöglichen. Dass jedoch die Verlegung der grossen Lymphsammelröhren (z. B. das Ductus thoracicus) oder die Ausschaltung sämtlicher Lymphbahnen einer Körperregion (Boddaert [10]) zum Ödem (oder auch zur Elephantiasis) führen kann, ist allgemein bekannt und Fälle von Ascites chylosus (gute Zusammenstellung von Bargebuhr [3]) nach Verlegung des Ductus thoracicus und von Ödem nach umfangreichen Lymphdrüsenexstirpationen (Riedel [115], Mermet [86], v. Recklingshausen [111], S. 98) sind in jüngerer Zeit vielfach beschrieben worden.

Auch eine Schwächung der die Lymphbewegung befördernden Kräfte kann, vorausgesetzt, dass gleichzeitig die Lymphproduktion gesteigert ist (Cohnheim [17], S. 495), die Ödembildung unterstützen. Da, wie wir sahen, die Lymphbewegung in erster Linie durch die Druckdifferenz zwischen Anfang und Ende der Lymphbahnen zustande kommt, so ist es leicht erklärlich, dass eine Verminderung des Gewebedruckes, eine Abnahme der normalen Gewebselastizität zur Bildung von Ödem führen kann (s. S. 604).

Selbstverständlich wird dieses zunächst an denjenigen Partien in Erscheinung treten, wo die Lymphe entgegengesetzt der Schwere fortbewegt werden muss: also an den abhängigen Körperteilen. — Solche Erschlaffung

der Gewebe, solch Nachlassen der normalen Elastizität tritt nun hauptsächlich im Alter und bei allgemeinen erschöpfenden Krankheiten hervor, und wir sprechen dann von senilen oder marantischen Ödemen (Landerer [68]. Es sei jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, dass zur Erklärung der marantischen Ödeme auch noch andere Faktoren herangezogen werden müssen (s. S. 588).

Ein wichtiger Faktor für die Fortbewegung der Lymphe ist die Muskelbewegung. Ein Fortfall der normalen Muskelbewegungen wird daher die Bildung von Ödemen begünstigen, und es ist nicht zweifelhaft, dass die Ödeme, welche man an gelähmten Körperteilen (s. S. 601) und auch z. B. nach Curarevergiftung (Tarchanoff [141]) beobachtet, wenigstens zum Teil auf die durch den Fortfall der normalen Muskelbewegungen verursachte Lymphstauung zurückgeführt werden müssen. Sah doch Tarchanoff (141) das an den Extremitäten curaresierter Frösche eingetretene Ödem bei elektrischer Reizung der Extremitätenmuskulatur zurückgehen.

Schliesslich sahen wir (S. 593) in der respiratorischen und kardialen Aspiration ein Unterstützungsmittel für die Fortbewegung der Lymphe. Es wäre daher wohl daran zu denken, dass manche Ödeme, welche man bei eintretender Herzschwäche und bei mangelhafter, oberflächlicher Respiration eintreten sieht, durch diese Faktoren, wenn auch vielleicht nicht hervorgerufen, so doch begünstigt werden.

7. Ödem infolge von Behinderung des Abflusses der Gewebsflüssigkeit durch die Blutbahn.

Diejenige physikalische Kraft, welche den Übertritt von Wasser und wässerigen Lösungen in das Blut ermöglicht, ist der osmotische Druck des Blutplasmas (s. S. 594) und dieser ist nur abhängig von dem Eiweissgehalt des letzteren (s. S. 594). Jede absolute oder relative Verarmung des Blutes an Eiweissstoffen, z. B. infolge von mangelhafter Ernährung, von Eiweissverlusten, von hydrämischer Plethora etc., wird also zu einer Verminderung des osmotischen Druckes des Blutplasmas führen, und dadurch den Übertritt von wässerigen Lösungen in das Blut erschweren und somit die Ödembildung begünstigen. Ebenso wird auch bei einer erhöhten Durchlässigkeit der Kapillarwand der osmotische Druck des Blutplasmas verringert (Starling [133]), und dadurch die Abfuhr der Gewebsflüssigkeit erschwert. Völlig verhindert wird dieselbe natürlich bei Verlegung des venösen Blutabflusses (Hamburger [44]).

4. Entzündung.

Von

O. Lubarsch, Rostock.

Litteratur.

1. Apel, Dissertation Göttingen 1804.
2. Borst, Das Verhalten der Endothelien bei der akuten und chron. Entzündung, wie bei dem Wachstum der Geschwülste. Würzburg. 1897.
3. Derselbe, Fibrinöse Exsudation und fibrinoide Degeneration. Sitzungsber. d. physikal. med. Gesellsch. z. Würzburg. 28. Januar 1897.
4. Buddee, Die Herkunft der Wanderzellen in der Hornhaut. Virchows Arch. Bd. 147. S. 217.
5. Busse. Über das Fortleben losgetrennter Gewebsteile. Virchows Arch. Bd. 149. S. 1.
6. Cornil, Sur la structure de l'exsudat fibrineux de la pleurésie aseptique. Bull. de l'acad. de méd. Nr. 43. 1896.
7. Derselbe, Des modifications que subissent les cellules endothéliales dans les inflammations et en particulier dans les adhérences des membranes séreuses et dans le pneumonie. Arch. de méd. expérim. et d'anat. pathol. 1897. Nr. 1.
8. Claude, Essai sur les lésions du foie et des reins déterminées par certaines toxines. Paris 1897. Carré et Naud.
9. Gaylord, Cit. bei Orth.
10. Graser, Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. 50. 1895.
11. Goecke, Die experimentelle Entzündung der Hornhaut bei Frosch u. Taube. Zieglers Beitr. Bd. 20. S. 293.
11a. Grawitz, Über die Entzündung der Hornhaut. Virchows Arch. Bd. 144.
12. Derselbe, Über Entzündung der Cornea. Deutsche med. Wochenschr. 1896. Nr. 26.
13. Derselbe, Über Leben und Tod. Rektoratsrede. Greifwald 1896. J. Abel.
13a. Derselbe, Entgegnung auf das an mich gerichtete letzte Wort des Herrn Marchand. Virchows Archiv. Bd. 149. S. 591.
14. Langhans, In Kochers Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane. Deutsche Chirurgie. Liefer. 50.
14a. Lange, Über die Einwanderung von Zellen in tote Hornhäute. Centralbl. f. allgem. Pathol. Bd. 8. S. 609.
15. Marchand, Zur Kenntnis der fibrinösen Exsudation bei Entzündungen. Virchows Arch Bd. 145. S. 279.

15a. Marchand, Ein letztes Wort an Herrn Grawitz etc. Virchows Archiv. Bd. 149. S. 377.
16. Metschnikoff, Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris 1892.
17. E. Neumann, Zur Kenntnis der fibrinoiden Degeneration des Bindegewebes bei Entzündungen. Virchows Arch. Bd. 144.
18. Derselbe, Fibrinoide Degeneration und fibrinöse Exsudation. Ibd. Bd. 146.
19. E. Neumann, Zur Streitfrage der fibrinoiden Bindegewebsdegeneration. Fortschr. d. Med. 1897. S. 861.
20. Orth, Über die Fibrinbildung an serösen und Schleimhäuten. Nachr. d. K. Gesellsch. d. Wissensch. z. Göttingen 1896. H. 3.
21. Derselbe, Arbeiten aus den pathol. Institut in Göttingen. 4. Ber. Ibd. 1897. H. 2.
22. Ribbert, Das patholog. Wachstum der Gewebe etc. Bonn 1896.
23. Derselbe, Lehrbuch der pathol. Histologie. Bonn 1896.
24. Saxer, Über das Eindringen von Leukocyten in die verschiedentlich behandelte transplantierte Hornhaut. Verhandl. d. Gesellsch. deutsch. Naturforscher u. Ärzte. 1896. Teil II. 2. Hälfte. S. 33.
25. Schieck, Über die ersten Stadien der experimentellen Tuberkulose der Kaninchencornea. Zieglers Beitr. Bd. 20. S. 247.
26. Schuchardt, Virchows Arch. Bd. 135.
27. Sidler, Untersuchungen an Kaninchenohren nach Injektionen verschiedenartiger Flüssigkeiten in die Venen. Dissertat. Zürich 1895.
28. Veraguth, Untersuchungen über normale und entzündete Herzklappen. Virchows Arch. Bd. 139. S. 59.
29. Virchow, Die Rolle der Gefässe und des Parenchyms in der Entzündung. Virchows Archiv. Bd. 149. S. 381.
30. Ziegler, Über fibrinöse Entzündung der serösen Häute. Zieglers Beitr. Bd. 21. S. 227.

Es ist eine eigentümliche Erscheinung, dass auf dem Gebiete der Entzündungslehre von Zeit zu Zeit die anscheinend gesichertsten Thatsachen wieder in Zweifel gezogen werden und sich ihre Existenzberechtigung mühsam wieder erkämpfen müssen. Für das wissenschaftliche Weiterarbeiten ist dies gewiss vorteilhaft und wer, wie wir, es für günstig hält, dass gerade die Dogmen in der Wissenschaft immer von neuem einer Kritik unterzogen werden, wird dem Grawitzschen Ansturm gegen die Grundvesten der Cohnheimschen Entzündungslehre eine gewisse Sympathie nicht versagen, auch wenn er ausserstande ist, Grawitz und seinen Schülern im einzelnen beizustimmen. Das ist meinens Erachtens nicht zu leugnen, dass durch die Opposition Grawitzs und seiner Schüler manche neue Thatsache zu Tage gefördert und manche alte in andere Beleuchtung gerückt ist. Es ist dem gegenüber ziemlich gleichgültig, dass Grawitz die positiven Behauptungen seiner Schlummerzellenlehre immer mehr in den Hintergrund rückt und seine ganze Kraft darauf verwendet, Lücken in dem Gebäude der herrschenden Entzündungslehre aufzudecken. Der Erfolg wird nur der sein, dass entweder die schlecht befestigten Punkte durch erneute Untersuchungen gut gefestigt oder als unhaltbare Positionen aufgegeben werden. Wie schon seit langer Zeit, so dreht sich auch heute der Kampf wesentlich um zwei Punkte: 1. um die Frage nach der Herkunft der Exsudatzellen; 2. um die Frage nach den flüssigen und fädigen Bestandteilen des Exsudats.

ad 1. Wie seit langer Zeit, so dient auch jetzt als klassisches Untersuchungsobjekt die Hornhaut von Fröschen und Kaninchen. Nur mit dem Unterschied, dass Grawitz, nachdem seine und Kruses Deutung über die Herkunft der Zellansammlung in der entzündeten Hornhaut wenig Anklang gefunden, an diejenige Experimentalreihe der Cohnheimschen Schule anknüpft, die mit Recht als ein Experimentum crucis für die ganze Cohnheimsche Lehre betrachtet wurde. Senftleben hatte zuerst zu erforschen gesucht, wie sich durch Erhitzen getötete und mit Entzündungsstoffen beschickte Hornhäute in der Bauchhöhle eines anderen lebenden Tieres verhalten. Da er unter solchen Verhältnissen die gleichen Spiess- und Gitterfiguren fand, wie in der entzündeten lebenden Hornhaut, so schloss er wohl mit Recht, dass diese eigenartigen Bilder durch eingewanderte Zellen hervorgebracht werden, da sie in der in die Bauchhöhle transplantierten toten Hornhaut nicht auf andere Weise entstehen können. Grawitzs (11a—13) Opposition setzt nun an dem wichtigsten und schwächsten Punkt ein, nämlich an dem Nachweis, dass die transplantierte Hornhaut auch wirklich völlig tot, d. h. nicht mehr erholungsfähig war. Dass Hornhäute, die einige Tage nach dem Tode der Tiere entnommen und event. noch kurze Zeit auf 50° erhitzt werden, wirklich tot sind, ist freilich noch nicht bewiesen und Grawitz hielt einen Zweifel daran für um so berechtigter, als die Senftlebenschen Versuche selbst durchaus nicht gleichmässig ausfielen und namentlich dann die Bildung der Spiess- und Gitterfiguren fehlte, wenn es zur Eiterung an der in die Bauchhöhle transplantierten Cornea kam.

Bei seinen eignen zahlreichen Versuchen, welche mit Hornhäuten von Fröschen, Schweinen, Kaninchen und Hasen vorgenommen wurden, ergab sich nun folgendes überraschende Resultat: wurden Hornhäute, die durch Kochen oder Einlegen in starke Sublimatlösung getötet waren, in den Lymphsack des Frosches oder in die Bauchhöhle von Kaninchen eingeführt, so kann man sie beliebig lange liegen lassen, ohne dass es zur Bildung der bekannten Spiess- und Gitterfiguren kommt, auch wenn die transplantierte Hornhaut allseitig von Eiterzellen umgeben ist. Erwärmt man dagegen nur 10 Minuten bis 1/4 Stunde auf 50° oder 5—10 Minuten auf 55° oder lässt man die desinfizierende Flüssigkeit nur kurze Zeit oder in sehr geringer Konzentration (z. B. Sublimat im Verhältnis von 1:100000 oder 1:500000) einwirken, so sieht man bei der Transplantation solcher nach Grawitzs Meinung nur geschädigter und nicht getöteter Hornhäute in mehr oder weniger grosser Ausdehnung die gleichen Bilder auftreten, wie bei der lebenden, entzündeten Hornhaut. Diese gewiss interessante Thatsache deutet nun Grawitz dahin, dass die nur kürzere Zeit höheren Temperaturen ausgesetzten oder mit schwächeren Desinficientien behandelten Hornhäute nicht getötet, sondern noch erholungsfähig waren und er glaubt daher, durch seine Experimente, der Cohnheimschen Entzündungslehre den exaktesten Beweis

entzogen zu haben. Die Angabe, dass tote Hornhäute, wie Senftleben bewiesen zu haben glaubte, wenn sie in einen grossen Lymphraum übertragen werden, die gleichen Erscheinungen aufweisen, wie lebende, entzündete, die Spiess- und Gitterfiguren also nur durch Einwanderung von Zellen, nicht aber durch Vermehrung fixer Zellen bedingt sein können, wäre also falsch und Grawitzs Versuche bewiesen gerade das Gegenteil von dem, was Senftleben sicher gestellt zu haben vermeinte. Grawitzs Meinung, dass die von ihm benutzten, z. T. bereits verschimmelten und oft erst viele Tage (bis 12 Tage) nach dem Tode eines Tieres entnommenen Hornhäute noch lebend waren, sucht er in verschiedener Weise zu beweisen: 1. glaubt er, dass das verschiedene Verhalten der sicher getöteten und der nur schwer geschädigten Hornhäute bei der Transplantation einen Anhaltspunkt zur Beurteilung abgiebt; nur solche Hornhäute, die sich nicht mehr erholen können, d. h. bei der Transplantation in grosse Lymphräume keine Veränderungen aufweisen, sind wirklich tot; zeigen sich dagegen die bekannten Spiesse und Gitter — auch nur in beschränktem Masse — so ist der Beweis geliefert, dass die Hornhaut zum mindestens partiell noch lebensfähig war, denn sie hatte sich eben wieder erholt, was natürlich nur bei lebenden Zellen möglich ist. Es liegt auf der Hand, dass diese Beweisführung nur anzuerkennen wäre, wenn die von Grawitz gefundenen Thatsachen in keiner anderen Weise und durch keine andere Annahme zu erklären wären. Dass dies nicht der Fall ist, davon weiter unten. 2. sucht er seine Annahme auf eine breitere, allgemein biologische Basis zu stellen, indem er mit Recht darauf hinweist und durch eine Zusammenstellung teils allgemein, teils weniger bekannter Thatsachen erhärtet, dass die Lebenfähigkeit der Zellen eine sehr verschiedene ist und auch scheinbar längere Zeit tote Individuen wieder aufleben können. Wenn er dann weiter nicht wie früher, in der Unfähigkeit auf Reize zu reagieren, sondern in der Unmöglichkeit der Erholung das Kriterium des Zelltodes sehen will, so wird man ihm auch darin folgen können — nur wird man weiter fragen, woran man denn zu erkennen vermag, ob eine Zelle sich erholt hat oder nicht. Das wird in vielen Fällen ohne Schwierigkeit festzustellen sein, in anderen dagegen strittig, in manchen vielleicht unmöglich erweisbar sein. Wenn Grawitzs Schüler Busse (5), indem er die interessante Thatsache feststellt, dass Flimmerepithelien aus Nasenpolypen noch 18 Tage nach der Entfernung des Tumors aus dem Körper, zu einer Zeit, wo das Präparat von zahlreichen Fäulnisorganismen und Schimmelpilzen durchsetzt war, Flimmerbewegung aufwiesen, mit einiger Emphase erklärt, dass die Ansicht von Grawitz, dass das Gewebe der Hornhäute toter Tiere auch dann noch lebensfähige Elemente enthält, wenn schon faulige Zersetzungen sich einzustellen beginnen, nicht nur denkbar, sondern im höchsten Masse wahrscheinlich ist, so wird man diesem Ausspruch doch wohl einige Bedenken

entgegen setzen müssen. Es kann ohne weiteres zugegeben werden, dass es im einzelnen Falle sehr schwer sein kann festzustellen, ob eine Zelle tot ist oder nicht und dass unsere Ansichten über die Absterbebedingungen der Zellen einigermassen konventionell sind, ja man kann sogar den Satz Busses unterschreiben, dass das Gewebe auch toter Individuen unter günstigen Bedingungen fortleben und dies Leben durch sichtbare Veränderungen betätigen kann[1]), ohne dass man doch gezwungen ist, den weitgehenden Schlussfolgerungen Grawitzs beizustimmen. — Zunächst müssen wir doch von den Erfahrungen mit lebendem Gewebe des lebenden Körpers ausgehen. Nun können wir uns leicht überzeugen, dass lebendes Gewebe des tierischen Körpers eine viertelstündige Erwärmung auf 50° nicht aushält; wenn wir solche Temperaturen auf das Kaninchenohr einwirken lassen, so stirbt das Gewebe ab; es ist nicht gut denkbar, dass sich Zellen, die mehrere Tage nach dem Tode des Individuums entnommen sind, in dieser Beziehung anders verhalten sollten. Man kann sich ferner noch auf andere Weise davon überzeugen, dass gerade das Hornhautgewebe gar nicht zu den resistenteren Geweben des tierischen Körpers gehört. Injiziert man lebendes Gewebe eines Tieres in die Blutbahn des gleichen Tieres (oder eines anderen Individuums der gleichen Tierart), so findet man, dass diejenigen Zellen am längsten erhalten bleiben, die am anspruchlosesten (am wenigsten differenziert) sind. Nach meiner Erfahrung halten sich am längsten unveränderte Knorpelzellen, die sogar dem erwachsenen Tier entnommen, hier und da Wucherungsvorgänge darbieten können; es war nun, gerade wegen der Gefässlosigkeit der Hornhaut, wahrscheinlich, dass sie sich ähnlich verhalten würde; das ist jedoch nicht der Fall; selbst embryonale Hornhaut lässt bereits nach 2—3 Tagen erhebliche Zerfallserscheinungen in der Lungenarterie erkennen. Wenn ich nun durchaus geneigt bin, zuzugeben, dass einem toten Individuum entnommene Zellen sich wieder erholen können, wenn sie unter günstige (d. h. doch ihren früheren Lebensbedingungen einigermassen adäquate) Bedingungen versetzt werden, so muss ich doch bestreiten, dass solche günstige Bedingungen für die Hornhautzellen in den Grawitzschen Versuchen geschaffen waren. Erst waren die Gewebe (Hornhäute von Warmblütern) mehrere Tage im toten Organismus geblieben, dann wurden sie höheren Temperaturen oder schädigenden Agentien ausgesetzt und endlich in

[1]) Die Thatsache, dass aus dem Körper entfernte Zellen, selbst höherer Tiere, noch wochenlang fortleben können, hat wohl zuerst v. Recklinghausen an weissen Blutkörperchen festgestellt (Allg. Pathologie). Immerhin könnte man noch einen Zweifel dagegen äussern, ob die von Busse und Goroshanken so lange nach dem Tode beobachtete Flimmerbewegung, wirklich als ein Lebensphänomen anzusehen ist; es könnte sich ja bei diesen Bewegungserscheinungen um einfache physikalische Vorgänge handeln, wie sie nach Erfahrungen Quinckes und Bütschlis auch an nicht organischem Material vorkommen. Jedenfalls beweist die Thatsache der erhaltenen Bewegungsfähigkeit nichts für die Fähigkeit der Fortpflanzung und Teilung, wie sie Grawitz den Hornhautzellen, die sich erholt haben, zuschreibt.

den Lymphsack eines Kaltblüters übertragen, also möglichst ungünstigen Bedingungen ausgesetzt. Man muss gestehen, es ist wirklich etwas viel verlangt, derartig behandelten und unter so ungünstigen Bedingungen versetzten Hornhäuten noch Erholungsfähigkeit zuzutrauen. Aber alle diese Überlegungen müssten vor der Macht der Thatsachen zurücktreten, wenn es wirklich unmöglich wäre, die Beobachtungen Grawitzs anders zu deuten, als in seinem Sinne. Gerade deswegen war es nötig die Versuche, selbst nachzuprüfen und zu variieren und nicht nur die geringschätzig abweisende Stellung einzunehmen, der wir bei den meisten Gegnern Grawitzs begegnen. Ich hatte deswegen gleich nach der Publikation der Grawitzschen Arbeiten zuerst in Gemeinschaft mit meinem Schüler, Herrn Dr. Scheven, dann allein eine derartige Nachprüfung vorgenommen und bin dabei zu dem gleichen Ergebnis gelangt, wie Orth in den mit Dr. Lange gemeinschaftlich vorgenommenen Experimenten. Mit Recht weist Orth (12) darauf hin, dass sich in den Angaben Grawitzs eine findet, die von vornherein als äusserst unwahrscheinlich angesehen werden muss, dass nämlich 3—4 Tage nach dem Tode der Tiere aufbewahrte Froschhornhäute im Lymphsack viel intensiver reagieren sollen, als ganz frisch eingebrachte. Mag man auch noch so viel von Grawitzs Ansichten über die Lebensfähigkeit aus dem Körper entfernter Gewebe zugeben, das liegt doch auf der Hand, dass im Absterben begriffene Gewebe nicht mit stärkerer Proliferationskraft ausgestattet sein können, als normale. — Man wird also schon zur Erklärung dieser Grawitzschen Angabe mit seinem Erklärungsversuch nicht auskommen. Immerhin erkennt auch Orth an, dass nach dem Ausfall der Grawitzschen Experimente, neue Beweise dafür entdeckt werden müssten, dass überhaupt eine Zelleinwanderung in die tote Hornhaut möglich ist. In den von ihm in Gemeinschaft mit Dr. Lange (14a) angestellten Versuchen, in denen die Hornhäute mit Formol abgetötet wurden, stellte sich nun heraus, dass auch die tote Hornhaut von Leukocyten und Fibroblasten durchwachsen und organisiert wird, wie ein Thrombus und dass dabei z. T. dieselben Spiess- und Gitterfiguren in den Randschichten auftreten, wie sie für die entzündete Hornhaut charakteristisch sind. Dieses Resultat wurde auch erreicht, wenn man die Hornhäute zur grösseren Sicherheit in Formol kochte und, um Wiederaufquellung zu erzielen, in Essigsäure nachkochte und dann in Wasser sorgfältig auswusch. Das Ergebnis der Grawitzschen Versuche ist demnach dadurch zu erklären, dass die gekochten oder in starke Sublimatlösungen gebrachten Hornhäute ihre Porosität verloren hatten und infolgedessen auch keine Zellen einwandern konnten. Wurden die in Formol getöteten Corneae ausserdem noch mit Entzündungserregern beschickt, so erhielt man die gleichen Bilder, nur dass die Hornhaut nicht völlig organisiert und befestigt wurde und in Eiter schwamm. Die von mir vorgenommene Nachprüfung der Grawitzschen Versuche hatte das gleiche Ergebnis; zunächst konnte ich in der That bestätigen, dass durch Kochen oder in Subli-

matlösung von 1:1000 bis 6:100 getötete Corneae sich völlig reaktionslos verhielten; ja selbst nach tagelangen Aufenthalt waren nicht mal erhebliche Veränderungen an den Zellkernen aufgetreten — höchstens an den oberflächlichsten Epithelschichten fand sich Karyorhexis und Kernnekrose — als sicherster Beweis dafür, dass die schädigende Froschlymphe nirgends in die Cornea eindringen konnte. Nahm man dagegen die Abtötung der Cornea in einer Sublimatlösung von 1:5000 vor, worin ich die Hornhäute bis zu 1/2 Stunde liess, und wusch man dann längere Zeit (bis zu einer Stunde) in erwärmter Kochsalzlösung aus, so trat ganz normale Organisation des Fremdkörpers ein, wobei ebenfalls Spiess- und Gitterfiguren, freilich meist nicht in grosser Anzahl, beobachtet wurden. Interessant war dabei allerdings, dass die Organisation im allgemeinen viel langsamer vor sich ging, als bei einer frisch entnommenen und nicht im Sublimat gehärteten Hornhaut, was ich dadurch erkläre, dass das doch immer noch anhaftende Sublimat die Thätigkeit von Leukocyten und anderer Wanderzellen zunächst lähmt. Dass übrigens im wesentlichen der Mangel an Porosität der Grund ist, wenn in einen Fremdkörper keine Wanderzellen eindringen, davon kann man sich auch überzeugen, wenn man perichondriumfreie Knorpelstücke in den Lymphsack transportiert; solche Stückchen werden überhaupt kaum organisiert; ganz anders ist aber das Bild, wenn man vor dem Einbringen das Knorpelstückchen durch Nadel- oder Messerstiche mit zahlreichen kleinen Löchern versieht; dann wandern überall in die Öffnung Leukocyten ein. Auch die Versuche von Saxer (24) haben im wesentlichen ein gleiches Ergebnis gehabt. Auch er fand, dass in transplantierten gekochten Hornhäuten, die auch von Grawitz für tot gehalten werden, eine reichliche Zelleinwanderung stattfinden kann. Es geht also aus den Versuchen von Orth und Lange, Saxers sowie meinen eigenen mit Sicherheit hervor, dass der negative Ausfall der Grawitzschen Versuche ausschliesslich durch die mangelhafte Porosität der getöteten Hornhaut bedingt war und die prinzipielle Bedeutung der Senftlebenschen Versuche nach wie vor erhalten bleibt.

Freilich wird Grawitz, selbst wenn er im übrigen die Stichhaltigkeit unserer Beweisführung anerkennen sollte, noch nicht gezwungen sein, unsern Satz zu unterschreiben, denn er hält es ja für absurd, die Prozesse der Fremdkörpereinheilung mit dem Entzündungsprozess in Parallele zu bringen. Zwar hat Marchand keineswegs so aprioristisch, wie Grawitz meint, eine Übereinstimmung zwischen den beiden Prozessen angenommen, sondern er hat durch exakte Untersuchungen nachgewiesen, wie thatsächlich beide Prozesse in ihrem Verlauf bis ins einzelne einander gleichen, zwar hat Marchand keineswegs den Entzündungsprozess ausschliesslich an Hollunderstückchen in der Bauchhöhle studiert, aber wenn das selbst alles der Fall wäre, vermöchte ich nicht einzusehen, weshalb uns die Studien über die

Fremdkörpereinheilung keinen Einblick in den Entzündungsprozess zu liefern vermöchten, wenn man eben nicht als bewiesen voraussetzen will, was Grawitz annimmt. Seit alter Zeit spricht man von „demarkierender Entzündung" um einen nekrotischen Gewebsteil oder von aussen eingedrungenem Fremdkörper und ich weiss nicht, wie man einen Unterschied finden könnte zwischen den in der Umgebung eines Niereninfarktes oder eines nekrotischen Lungenstückchens stattfindenden Prozessen und den bei der Einheilung eines Fremdkörpers im Gewebe eintretenden Veränderungen. Denn wenn auch in einem Infarkt neben den abgestorbenen oder absterbenden Zellen noch lebensfähige Elemente vorhanden sind, so ist doch im speziellen kein Unterschied zu bemerken zwischen den reaktiven Vorgängen um einen nekrobiotischen Herd und einen unbelebten Fremdkörper. Ja selbst, wenn man Grawitz zuliebe den Entzündungsbegriff, wie er nun einmal seit langer Zeit in dem medizinischen Sprachgebrauch verwendet wird, erheblich einschränken wollte und für solche Prozesse reservierte, wo gerade die Zellwucherungen mehr in den Vordergrund treten, wüsste ich kaum einen mit Gewebsschädigung einhergehenden Vorgang im Tierkörper anzugeben, bei dem es nicht zu einer Beteiligung von Leukocyten und Wanderzellen käme. Das ist auch ganz natürlich, denn es ist ein Gesetz — mag man es nun im Sinne der chemotaktischen Theorie erklären wollen oder nicht — dass dorthin, wo Zellmaterial in irgendwie erheblicher Weise zu Grunde geht, auch die mobilen Zellen des Körpers hinwandern. In erster Linie werden das immer die Zellen sein müssen, die überhaupt keine Sesshaftigkeit besitzen; erst in zweiter Linie werden solche Zellen in Betracht kommen, die nur gelegentlich sich auf die Wanderschaft begeben können.

Das beweisen uns auch die Studien über die Entzündungsprozesse, welche an dem auch von Grawitz anerkannten klassischen Entzündungsobjekt der Hornhaut angestellt sind. Goecke (11) hat unter Marchands Leitung eingehende neue Studien an diesem Objekt vorgenommen, und ausser der Froschhornhaut auch die Hornhaut der Taube zu seinen Untersuchungen benutzt. Diese Untersuchungen hatten im wesentlichen folgende Ergebnisse: Beim Frosch ist 6 Stunden nach der Ätzung mit Argent. nitricum noch keine Leukocytenauswanderung zu bemerken; nach 24 Stunden ist sie dagegen bereits sehr erheblich, wobei die Einwanderung am oberen Rande eine bedeutend geringere zu sein pflegt, wie am unteren. Das Exsudat besteht also fast nur aus ausgewanderten Leukocyten, die sich aber an Ort und Stelle — beim Frosch mehr durch amitotische, als mitotische Teilung — vermehren können. In der Hornhaut der Taube ist die Leukocyteneinwanderung eine zeitlich und räumlich ziemlich eng begrenzte; sie beginnt ungefähr nach zwölf Stunden und hat bereits nach 24 Stunden ihren Höhepunkt erreicht, worauf die Leukocyten sich wieder aus dem Ätzbezirk entfernen und bereits nach 36 Stunden fast völlig wieder verschwunden sind. Räumlich ist sie im Anfang auf das

periphere Gebiet der Hornhaut beschränkt, so dass im Ätzbezirk bereits eine ausgedehnte Zellwucherung stattgefunden hat, bevor auch nur ein einziges Eiterkörperchen ihn erreicht hat. Ein Teil der Leukocyten geht durch Zerfall zu Grunde, ein anderer Teil vermehrt sich aber an Ort und Stelle und zwar im Gegensatz zu dem Verhalten beim Frosch durch mitotische Teilung. Gleichzeitig mit der Abnahme der Leukocyten beginnt eine energische Proliferation der fixen Hornhautzellen, bei der Taube also schon am zweiten Tage, während beim Frosch sichere Wucherungsvorgänge erst am 9. Tage entdeckt wurden und selbst am 17. Tage noch nicht erheblich waren. Die proliferierenden Hornhautzellen der Taube haben völlig die Bedeutung von Wanderzellen. Sie zeigen auffallende Gestaltsveränderungen, besonders Veränderungen an den Protoplasmafortsätzen, wobei vor allem die nach dem Ätzbezirk zu gerichteten Ausläufer länger werden; pseudopodienähnliche Gebilde am Rande des Protoplasmas sprechen für eine amöboide Beweglichkeit, wofür noch mehr die Thatsache anzuführen ist, dass im Anfang Hornhautzellen ganz isoliert im Ätzbezirk angetroffen werden, wohin sie nur durch aktive Thätigkeit gelangt sein können. Auch bezüglich der Fortschaffung von Zerfallsmaterial verhalten sich diese Zellen völlig wie Phagocyten und andere Wanderzellen. — Ich muss diesen Ausführungen Goeckes umsomehr beistimmen, als ich überhaupt keinen Zweifel habe und öfters bereits mich dahin ausgesprochen habe, dass alle jugendlichen Zellen, welcher Herkunft sie auch sein mögen, sich wie Wanderzellen verhalten können. — Während somit Goecke von neuem zu dem Resultat kommt, dass die Zellen des entzündlichen Exsudates aus Leukocyten bestehen — ein Schluss, der freilich nach meiner Meinung auf Grund seiner eigenen Untersuchungen nur in einem beschränkten Sinne richtig ist — vertritt G. Buddee (4) in seiner unter Grawitzs Leitung gemachten Arbeit den entgegengesetzten Standpunkt. Die Arbeit stellt mit grossem Geschick alles zusammen, was gegen die Bedeutung der Leukocyteneinwanderung bei der Keratitis angeführt werden kann. Indem er zugiebt, dass die bei der Keratitis in der Hornhaut auftretenden Wanderzellen Ähnlichkeit mit Leukocyten haben, sucht er doch im einzelnen Unterschiede zwischen ihnen und weissen Blutkörperchen nachzuweisen. Wenn er dabei ausführt, dass weder die Form und die Färbbarkeit der Zellen, noch ihr Lichtbrechungsvermögen und ihre Lokomotionsfähigkeit mit Sicherheit die Leukocytennatur beweist, so wird man ihm darin unbedingt zustimmen müssen; denn es ist, wie oben bemerkt, keine Frage, dass auch Abkömmlinge fixer Gewebszellen den Leukocyten ähnlich sehen und amöboide und phagocytäre Eigenschaften besitzen können; das wird ja fast allgemein zugegeben. Ebenso wird man ihm zugeben können, dass auch die verschiedenen Verhältnisse der Mitosen, auf die Goecke grosses Gewicht legt, mehrdeutig sind. Endlich halte ich es für richtig und sogar für ein Verdienst von Grawitz und seinen Schülern, darauf aufmerksam gemacht zu haben, dass vieles, was man früher als Leukocyten angesehen

hat, nicht Leukocyten, sondern wie ich glaube, Chromatinbröckel sind. Dass es freilich, wie Grawitz meint, erwachte Schlummerzellen sind, das kann man keinesfalls als bewiesen ansehen. Wenn Buddee bezüglich der Spiessfiguren gestützt auf die oben besprochenen Angaben Grawitzs zu einer gleichen Auffassung gelangt, wie sein Lehrer, so kann, was diesen Punkt betrifft auf unsere obigen Ausführungen verwiesen werden. Endlich findet Buddee, dass die Fähigkeit, Gold zu reduzieren, eine den zelligen Elementen innewohnende Eigentümlichkeit ist, die weder Leukocyten noch Eiterkörperchen, noch Gewebszellen aus anderem Gewebe in gleichem Masse zukommt. Aus allen diesen Gründen schliesst Buddee, dass zwar gröbere morphologische Ähnlichkeiten zwischen den Wanderzellen der Hornhaut und Leukocyten bestehen, dass aber die nachgewiesenen morphologischen und chemischen Verschiedenheiten so beträchtliche sind, dass die Kluft zwischen den genannten Zellarten sich nicht mehr überbrücken lässt. Es scheint mir bedenklich, diesem Satz in seiner allgemeinen Fassung zuzustimmen. Man muss dem beipflichten, dass für einen Teil der Zellen, die von vielen Autoren für Leukocyten angesprochen worden sind, die Abstammung von fixen Gewebszellen oder die Natur als Kernbröckel erwiesen ist und dass für einen anderen Teil die Leukocytennatur jedenfalls nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden kann. Weiter zu gehen, hiesse wieder in den umgekehrten Fehler verfallen, den Grawitz an den Anhängern der Cohnheimschen Lehre tadelt. Weiter hebt Buddee hervor, dass die Erfahrungen über die centrale Keratitis die Beteiligung der Leukocyten an der Exsudatbildung vollkommen ausschliessen. Er behandelt dabei die Frage, ob von der Conjunctiva aus Leukocyten in die angeätzte Hornhaut einwandern können, ausserordentlich summarisch, während doch neuerdings wieder die Erfahrungen Schiecks (24) bei der experimentellen Tuberkulose der Cornea eine derartige Einwanderung von der Conjunctiva aus ausserordentlich wahrscheinlich gemacht haben. Man wird hier freilich in diesen Streit, der weder von Grawitz noch von der Mehrzahl seiner Gegner mit der nötigen Ruhe und Objektivität geführt wird, wenig mit Vermittlungsversuchen ausrichten können, und weder Buddee noch Grawitz werden zugeben, dass durch Schiecks Versuche die Einwanderung von Leukocyten in die Cornea bewiesen wäre; denn sie machen prinzipiell den Schluss: wenn man Zellformen sieht, die aussehen wie Leukocyten, aber in gewissen Punkten von ihnen abweichen oder auch nur ebenso aussehen, wie auch andere Zellen unter Umständen aussehen können, so ist damit bewiesen, dass es sich nicht um Leukocyten handelt. Gegen diese Argumentation ist allerdings schwer anzukämpfen. Mit grösserer Berechtigung argumentiert Lange, dass die bei der Keratitis auftretenden Bilder ausschliesslich durch Einwanderung leukocytenähnlicher Zellen erklärt werden können, weil es bisher unmöglich gewesen ist, die Zellwanderung auszuschliessen. Der dritte Abschnitt der Arbeit Buddees behandelt kurz die Frage nach dem Verhalten der Hornhautkörperchen bei der Entzündung. Er stellt mit

Recht fest, dass hier der alte Cohnheimsche Standpunkt, dass die Hornhautkörperchen bei der Entzündung immer eine passive Rolle spielen, fast allgemein aufgegeben ist. Inwieweit der Nachweis der mehr oder weniger ausgedehnten Proliferation fixer Gewebselemente bei der Entzündung gegen die Cohnheimsche Lehre zu verwerten ist, darauf sei erst unten näher eingegangen.

Wir wenden uns jetzt zu den Arbeiten, die sich ebenfalls mit dem Verhalten fixer Gewebselemente bei der Entzündung beschäftigen, hier aber vor allem die Verhältnisse der serösen Häute berücksichtigen. Cornil (6, 7) hat bei experimenteller Peritonitis des Meerschweinchens und experimenteller aseptischer Pleuritis des Hundes dem Verhalten der Serosaepithelien besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Die Endothelien schwellen zunächst an, lösen sich ab, wandern im Exsudatfibrin umher und vermehren sich meist durch direkte Kern- und Zellteilung; schliesslich bilden sich an ihnen lange Fortsätze aus, durch die benachbarte Zellen miteinander verbunden werden, so dass schliesslich ein an lockeres Bindegewebe erinnerndes Bild entsteht; gleichartige Veränderungen der Deckepithelien hat Cornil, wie es scheint, auch bei der fibrinösen Pneumonie des Menschen beobachtet, doch fehlen bis jetzt darüber ausführlichere Mitteilungen. Die Untersuchungen von Borst (2, 3), die sich z. T. auf gleichartiges Material beziehen, führten zu ähnlichen Ergebnissen. Bei der durch Colibakterien und Streptokokken experimentell erzeugten Peritonitis des Meerschweinchens, wovon die verschiedensten Stadien (4, 8, 12, 20—24 Stunden und mehrere Tage nach der Injektion) untersucht wurden, erschienen die Endothelien zunächst intensiv geschwellt und körnig getrübt; in den Nischen und Falten des Peritoneums wiesen sie auch Proliferationserscheinungen auf (ob direkte oder indirekte Kernteilung stattfindet, giebt Borst nicht an); darauf erfolgt Abstossung und fettiger bezw. körniger Zerfall der Endothelien, die sich dann in grossen Mengen in dem trüben Exsudat vorfinden. Auch die Bindegewebszellen zeigen ähnliche Veränderungen, auch sie sollen schliesslich mit ihren Fasern abgelöst werden und an der Oberfläche des entzündeten Organs als Auflagerung haften bleiben. (Näheres darüber siehe unten.) Eine erhebliche Beteiligung fixer Gewebszellen bei der Ausbildung der Entzündung giebt auch Veraguth (28) bei seinen Studien über die Herzklappenentzündungen an, ohne übrigens den Veränderungen des Endothels grössere Aufmerksamkeit zu schenken. Er teilt die verruköse Endocarditis in drei Stadien ein; bei dem ersten und frühesten findet man nur in der Strecke rings um den Thrombus herum Veränderungen des Bindegewebes; die Zellen sind gewuchert und z. T. in der Richtung nach der thrombotischen Auflagerung zu angeordnet. Leukocyten können fehlen oder sind nur spärlich vorhanden. Im zweiten Stadium findet man starke Wucherung der subendothelialen Schicht und oft bereits weit vorgeschrittene Organisation des Thrombus; Gefässbildung braucht noch nicht in erheblicherem

Masse vorhanden zu sein, doch finden sich meistens kleine Blutungen. Leukocyten sind nur in der subendothelialen Schicht nachweisbar. Im dritten Stadium dagegen, wo sich die Veränderungen weit auf das Klappengewebe erstrecken, pflegen die Leukocyten das Gesamtbild zu beherrschen, falls es sich nicht um Fälle abgelaufener Entzündung handelt. Die Erfahrungen Veraguths, die ja von Ribbert kontrolliert und bestätigt wurden, werden in ihrer Bedeutung für den Entzündungsprozess unten noch näher zu besprechen sein.

Die 2. Frage, die in letzter Zeit zu erneuter Diskussion gestanden hat, ist die nach der Natur der Pseudomembranen bei den sogenannten kroupösen (fibrinösen) und diphtherischen Entzündungen. Hier hatte schon vor fast 20 Jahren E. Neumann[1]) die Auffassung vertreten, dass die Auflagerungen nicht exsudiertes Material darstellten, sondern aus fibrinoid-degenerierten und gelockerten Bindegewebsfasern beständen. Dieser Ansicht hatten sich eigentlich nur Grawitz[2]) und Schleiffahrth[3]) angeschlossen, von denen der letztere nach Untersuchung zahlreicher frischer Entzündungen zu dem Resultat kam, dass die fibrinösen Auflagerungen aus fibrinös umgewandelten Bindegewebsfasern bestehen, eine Ansicht, die durch die beigegebenen sehr wenig instruktiven Abbildungen keineswegs voll bewiesen wurde. Jüngst hat nun Neumann (17—19) seinen alten Standpunkt, der eigentümlicherweise von Schleiffarth nicht berücksichtigt war, in eingehender Weise neu begründet. Die Untersuchungen Neumanns erstrecken sich einmal auf die pseudemembranösen und eitrig fibrinösen Entzündungen der serösen Häute, auf die diphtheritischen Entzündungen, auf die Endocarditis und die Entzündungen der Synovialhäute. Die Hauptgründe, die er für seine Ansicht ins Feld führt, sind folgende: 1. An geeigneten Präparaten sieht man, dass die fibrinöse Pseudomembran nicht dem Epithel aufgelagert ist, sondern unter dem Serosaepithel liegt; freilich bildet das Epithel keine zusammenhängende Schicht mehr, sondern findet sich nur in Form kleinerer oder grösserer Epithelinseln innerhalb deren sich deutlich die grossen, runden und ovalen bläschenähnlichen Kerne der einzelnen, meistens von kleinen Fetttröpfchen durchsetzten Zellen unterscheiden lassen. Die gegenteilige Angabe von Marchand und Orth, dass man die Endothelzellen unter der fibrinösen Auflagerung meist noch nachweisen könne, erklärt Neumann durch die Annahme, dass es sich nicht um Deckzellen, sondern um junge gewucherte und gequollene Bindegewebszellen handelt. 2. Besteht keine scharfe Abgrenzung zwischen den aufgelagerten Häutchen

---

1) Die Pikrokarminfärbung und ihre Anwendung auf die Entzündungslehre. Arch. f. mikr. Anatomie. Bd. 18.

2) Gewebsveränderungen bei den Entzündungen. Verhandl. d. Deutsch. Gesellsch. f. Chirurgie. S. 105.

3) Über die Entzündungen der serösen Organbedeckungen und der Gehirnhäute. Virchows Arch Bd. 129. S. 1.

und dem Serosabindegewinde; man sieht vielmehr oft, wie die hyalinen glänzenden Bänder des Fibrins direkt in Bindegewebsfasern übergehen und erkennt, dass an der Peripherie der fibrinösen Membran der freie Rand der Serosa sich nicht unterhalb des Fibrins fortsetzt. Wenn man in späteren Stadien eine scharfe Grenze zwischen der Auflägerung und dem bindegewebigen Anteil der Serosa zu sehen bekommt, so handelt es sich um eine sekundäre Abhebung der degenerierten Bindegewebsteile von den normalen durch Einwanderung und Einwachsen zelliger Elemente. Im wesentlichen sollen also die hyalinen Bänder und Streifen nicht aus exsudiertem und geronnenem Material, sondern aus fibrinoid degenerierten Bindegewebsfasern bestehen. Unter den Gegnern Neumanns hat Marchand (15) am entschiedensten fast alle Punkte der Neumannschen Beweisführung bestritten. Er leugnet sogar z. T. die Existenz einer fibrinoiden Degeneration des Bindegewebes, in dem er die von Neumann geschilderten Bilder auf die von ihm vorzugsweise benutzte Pikrocarminbehandlung der Präparate zurückführt, durch die eine auffallende Quellung der Fasern hervorgebracht würde. Auch Ziegler (30) neigt dieser Anschauung zu, wenn er behauptet, dass die (scheinbar) hyalinen Bildungen des Bindegewebes der serösen Häute noch deutlich ihre faserige Struktur zeigen und in Übereinstimmung mit Marchand für die Entscheidung der vorliegenden Streitfragen die Färbung noch von Gieson oder Weigert für geeigneter erklärt, als die Pikrocarminfärbung. Mit Recht hat Neumann dagegen eingewendet, dass er die gleichen Bilder auch mit der van Gieson schon Methode erhalten habe. Thatsächlich giebt auch Orth (20) zu, dass bei zahlreichen Prozessen, besonders bei den spezifischen Entzündungen (bei Tuberkulose, Carcinose und Sarkomatose) und den diphtherischen Prozessen eine Umwandlung von Bindegewebsfasern in hyaline Bänder und Balken vorkommt, die man als fibrinoide Degeneration bezeichnen mag, und auch Ziegler kann für die tuberkulösen Entzündungen der serösen und Synovialhäute die Existenz einer derartigen Bindegewebsveränderung nicht in Abrede stellen. Wenn aber andererseits Neumann schon in der erheblichen morphologischen Differenz zwischen den zarten Fibrinfasern und den balkigen, mehr Langhans' kanalisiertem Fibrin ähnelnden Netzen einen Grund sieht, um eine verschiedene Genese beider Bildungen zu begründen, so wird diese Auffassung durch die Versuche von Gaylord (einen Schüler Orths) erschüttert, welcher nach Einbringung von geschlagenem Blutfibrin in die Pleura von Kaninchen nach längerer Zeit, das eingebrachte Fibrin in die gleichen glänzenden, homogenen Bänder umgewandelt sah, wie sie z. B. Neumann auf Figur 5 seiner Arbeit abbildet. — Von besonderer Bedeutung ist nun die Frage nach der Lage der Auflagerung zum Epithel. Auch hier stehen sich wieder am schroffsten Neumann und Marchand gegenüber. Letzterer giebt an, dass er niemals Fibrinmembranen unter dem Epithel gesehen habe und hält an seiner Deutung fest, dass die protoplasma-

reichen Zellen, die man oft genug unter dem Fibrin sieht, Endothelzellen sind. Orth, und ebenso Ziegler, giebt dagegen zu, dass das Epithel auch über der Fibrinschicht liegen kann; ersterer hält aber gerade auf Grund eigener Befunde noch eine andere Deutung für zulässig, dass nämlich die Schicht epithelhaltiger Zellen sich erst sekundär über der Fibrinschicht bildet, wie das thatsächlich bei den Experimenten mit Einspritzung von Blutfibrin beobachtet werden konnte. Ziegler, der mehrere Fälle abbildete, in denen sich klumpige, fibrinähnliche Substanzen unter dem Epithel vorfanden, will aber darin noch keinen Beweis für Neumann sehen, weil, wie noch unten näher auszuführen sein wird, diese Massen sich von dem Bindegewebe scharf absetzen und namentlich bei Anwendung der van Giesonschen Methode stets deutlich von einander unterschieden werden können. Borst (3) schliesst sich auf Grund eigener Erfahrungen völlig den Ausführungen Neumanns an und betont, dass man sowohl bei Entzündungen an menschlichen Organen, wie bei experimenteller Peritonitis des Meerschweinchens gar nicht selten die Endothelzellen oberhalb der Fibrinschicht findet. — Bezüglich der Zweifel, die Neumann gegen die Angaben erhebt, dass man meistens unter der Fibrinschicht noch Epithelien findet, sind dagegen Orth, Marchand und Ziegler einig in der Zurückweisung und ich kann mich ihnen nur anschliessen; die Abbildungen Zieglers sind in dieser Beziehung bereits völlig beweisend, für noch einwandfreier halte ich aber die Bilder, wie man sie freilich nicht oft bei den fibrinösen und pseudodiphtherischen Schleimhautentzündungen (besonders der Trachea, aber auch des Magens und Darms) erhält, wo sich unter der Fibrinschicht vereinzelt noch deutliche, hohe Cylinderepithelien finden und zwar an Stellen, wo an ein Überfliessen des Exudates nicht zu denken ist. Bei dieser Lage der Sache kann es jedenfalls nicht zweifelhaft sein, dass es fibrinöse Entzündungen giebt, bei denen die Fibrinschicht ein Exsudat ist und das wird übrigens auch von Neumann keineswegs bestritten; ob in anderen Fällen die Neumannsche Deutung die richtige ist, das hängt wesentlich von der Stellung zu dem zweiten Neumannschen Argument ab. Marchand und auch Ziegler und Orth (abgesehen von der abweichenden Ansicht betreffend die spezifischen Entzündungen) weisen dieses Argument zurück und besonders Ziegler betont, wie vor allem bei Anwendung der van Giesonschen Methode stets eine scharfe Trennung zwischen dem auch in das Bindegewebe eingelagerten Fibrin und den Bindegewebsfasern möglich ist. Auch Cornil (6) giebt an, dass man bei Thioninfärbung stets die grau gefärbten Fibrinfäden von den violett gefärbten Bindegewebsfasern deutlich unterscheiden kann und Orth weist mit Recht darauf darauf hin, dass auch keineswegs die Dicke der Serosaschicht in einem umgekehrten Verhältnis zur Dicke der Fibrinschicht steht, was doch wenigstens annähernd der Fall sein müsste, wenn die Fibrinschicht aus abgelösten Bindegewebsfasern bestände. Borst schliesst sich dagegen auch in diesem Punkte Neumann

völlig an und glaubt auch darin einen Beweis für seine Ansicht zu sehen, dass sich die hyalinen Schollen und Balken sehr inkonstant zur Weigertschen Fibrinfärbung verhalten, bald nur graublau, bald mehr rötlich violett und oft auch unregelmässig fleckig erscheinen, während sie mit Säurefuchsin-Pikrinsäure (van Gieson) gelbbraun bis gelb gefärbt werden. Von allen Autoren wird gerade bezüglich dieses Punktes zugegeben, dass die Färbemethode für die Entscheidung von grosser Wichtigkeit ist.

Wenig geeignet dazu ist nach meiner Meinung die Weigertsche Färbung; einmal deswegen, weil, wie ich bereits schon vor Neumann und Ziegler wiederholentlich ausgeführt habe[1]), Bindegewebsfasern, besonders ödematös durchtränkte, durch sie gefärbt werden, aber auch zweifellose Fibrinfäden sehr verschieden reagieren können. Für die vorstehende Frage sind natürlich diejenigen Methoden die besten, die Fibrin und Bindegewebsfasern different färben; es würde sich also nach Cornils Angaben am besten Thionin eignen. Aber auch die Giesonsche Methode leistet deswegen vorzügliches, weil, wie ich gegen Ernst gezeigt habe, sie Bindegewebsfasern stets intensiv rot färbt — wie stark sie auch verändert und degeneriert sein mögen. Sehr gute Resultate habe ich auch bei Anwendung der Ehrlichschen, für die neutrophilen Granulationen angegebenen neuen Triacidmischung erhalten, weil die Fibrinfäden dabei mehr violett gefärbt werden. Sicher geht nun bei Anwendung der van Giesonschen Färbung hervor, das die hyalin-balkigen Auflagerungen, wie man sie bei ganz frischer Pericarditis so oft findet, nicht aus fibrinoid-degeneriertem Bindegewebe bestehen, denn sie färben sich nicht rot, sondern bräunlich oder schmutziggelb und das gilt auch für die mehr homogenen Substanzen, die wie es auch Borst beschreibt, in das Bindegewebe eingelagert sind; es handelt sich hier um ein eiweissreiches Exsudat, das aber noch nicht eigentlich fibrinös geronnen ist. Andererseits kann man aber auch genau beobachten, dass bei nicht spezifischen entzündlichen Prozessen hyaline Bänder und Balken im Bindegewebe vorkommen, die durch Säurefuchsin intensiv rot gefärbt werden, also sicher Bindegewebsfasern sind. Es fragt sich nur, ob man dabei berechtigt ist, von einer „fibrinoiden Degeneration“ zu sprechen; solche Fasern färben sich zwar auch besonders intensiv nach der Weigertschen Methode, aber das ist bekanntlich kein ausschlaggebendes Kriterium und auch die sonstigen Übereinstimmungen sind mehrdeutig. Schon Orth hat für die Fälle, in denen er Neumanns Auffassung beistimmt, hinzugefügt, dass diese Umwandlung nicht unabhängig von einem Exsudat vor sich geht, vielmehr die exsudierten Stoffe eine chemische Umwandlung, Aufquellung der Intercellularsubstanz bewirken, und auch Ziegler und Marchand sprechen ähnliche Ansichten aus. Ich halte diese Auffassung für um so berechtigter, als ich schon früher gelegentlich mitgeteilt habe, dass auch bei

1) Siehe vor allem Centralbl. f. allgem. Pathol. 1893. S. 209.

nicht entzündlicher (ödematöser) Durchtränkung des Bindegewebes die Fasern homogen werden und Fibrinreaktionen geben können; weitere Untersuchungen haben mich von der Häufigkeit dieses Vorkommens überzeugt, aber zugleich Zweifel in mir wach gerufen, ob es sich wirklich um eine Degeneration und nicht vielmehr um eine Durchtränkung und Aufquellung handelt, wobei nach Entfernung der Flüssigkeit der alte Zustand wieder hergestellt werden kann. Jedenfalls aber, glaube ich, kann nicht mehr bezweifelt werden, dass auch im Verlauf von einfach fibrinösen Entzündungen eigentümliche Umwandlungen der Bindegewebsfasern auftreten, wie sie auch früher schon Langhans — darauf hat besonders Neumann hingewiesen — bei der akuten Periorchitis beschrieben hat.

Fassen wir nun die Ergebnisse aller dieser Untersuchungen zusammen, so lässt sich bezüglich des ersten Punktes — die Herkunft der zelligen Elemente des entzündlichen Exsudats — folgendes feststellen: 1. Im entzündlichen Exsudat finden sich an zelligen Elementen a) Leukocyten, b) abgestossene und zu Grunde gehende fixe Gewebszellen (Bindegewebs-, Endothel- und Epithelzellen), c) jene Abkömmlinge fixer Gewebszellen, die als Wanderzellen und Gewebsphagocyten fungieren können. 2. Bezüglich der Herkunft und Zusammensetzung der Pseudomembranen bei den fibrinösen Entzündungen herrscht, wenn wir von Grawitz und Schleiffarth absehen, Übereinstimmung darüber, dass es sich um Exsudatfibrin handeln kann. Dass wirklich das Netzwerk hyaliner Fasern und Balken nur aus degenerierten Bindegewebsfasern gebildet wird, erscheint weder durch die Untersuchungen Neumanns, noch Borsts voll bewiesen. Dagegen kann es wohl nicht mehr gut bezweifelt werden, dass auch bei frischen, nicht spezifischen pseudomembranösen Entzündungen neben der Exsudatbildung eine eigentümliche Umwandlung und Aufquellung der Bindegewebsfasern eintritt, die wahrscheinlich durch die Exsudation (Durchtränkung mit eiweissreicher Flüssigkeit) bewirkt ist.

Sehen wir nun noch, wie sich diese Thatsachen mit den verschiedenen Theorien über die Entzündung vereinigen lassen, so fehlen auch hier die schärfsten Gegensätze nicht. Grawitz und seine Schüler, die anfangs noch eine Beteiligung der Leukocyten an der Entzündung zugaben, wollen eigentlich den Veränderungen am Cirkulationsapparat gar keine Bedeutung mehr zumessen und in den Zellwucherungen den Hauptvorgang bei der Entzündung sehen, Marchand und seine Schüler leugnen zwar keineswegs das Vorkommen von Gewebswucherungen, wollen sie aber, wie schon früher Weigert als regenerative von den entzündlichen trennen; und Goecke erklärt deswegen trotz seiner eigenen Beobachtungen, dass die Exsudatzellen ausschliesslich Leukocyten sind. Dem wird, sobald man ohne Rücksicht auf die Theorie die thatsächlichen Verhältnisse feststellt, nicht beizustimmen sein, da man thatsächlich wohl in jedem entzündlichen Exsudat, freilich in sehr verschiedener Häufigkeit und zu verschiedenen Zeiten, die drei in verschiedener

Weise dorthin gelangten Zellarten unterscheiden kann. Überhaupt ist nicht zu leugnen, dass die Kontroverse der letzten Jahre von neuem gezeigt hat, dass der Beteiligung der fixen Gewebselemente bei der Entzündung eine grössere Bedeutung zuzumessen ist, als dies längere Zeit unter dem Einfluss der Cohnheimschen Entdeckung geschah. Für die Theorie der Entzündung bleibt nur die Schwierigkeit bestehen, welchen der verschiedenen Vorgänge man für den charakteristischen Prozess halten will. Vom formal logischen Standpunkte aus, müsste man natürlich diejenigen Symptome wählen, die differentialdiagnostisch in Betracht kommen, die also den Entzündungsvorgang von anderen ähnlichen Prozessen unterscheiden. Und da scheint es doch wohl, als ob den Vorgängen an den Gefässen, der Exsudation und Emigration die grösste Bedeutung zukäme. Freilich kann man Ribbert nicht Unrecht geben, wenn er sagt, dass es keine Regeneration ohne Entzündung giebt und man kann wohl noch hinzufügen, dass es auch nur wenig regressive (besonders nekrobiotische) Vorgänge giebt, in deren Verlauf nicht Exsudation und Emigration vorkommt. Und selbst bei den chronischen Entzündungen mit von vornherein schleichendem Verlauf (z. B. der Lebercirrhose), wo nach der herrschenden Auffassung die Schädigung der spezifischen Zellen das erste und die Bindegewebswucherung ein mechanisch-kompensatorischer Vorgang ist, fehlt es nicht an exsudativen und migratorischen Vorgängen; wie ja auch ganz allgemein auch heute noch diejenigen Vorgänge, bei denen Zelldesorganisation und kompensatorische Bindegewebswucherung das Bild der Erkrankung beherrschen, als Entzündungen bezeichnet werden. Unter diesen Umständen muss von neuem die Frage aufgeworfen werden, die schon so oft von Thoma angeregt worden ist, ob es sich nicht empfiehlt den Entzündungsbegriff wegen seiner Allgemeinheit und schweren Definierbarkeit fallen zu lassen und in seine einzelnen Komponenten aufzulösen. Ich muss gestehen, dass mir dieser radikale Schritt vom Standpunkt des Theoretikers aus durchaus berechtigt erscheint, dass aber das praktische Bedürfnis immer von neuem dazu führen würde, diejenigen Vorgänge, die man so häufig im Verlaufe einer Erkrankung zusammen auftreten sieht, zu einem einheitlichen Begriff zusammenzufassen. Will man also dem Thomaschen Vorschlag nicht beistimmen, so empfiehlt es sich doch, den Entzündungsbegriff möglichst weit und dehnbar zu fassen, wie das besonders von E. Neumann und Ribbert geschehen ist und ich glaube, dass die von Ribbert (22, 23), vorgeschlagene Definition, wonach wir unter Entzündung verstehen die Summe aller jener Vorgänge, welche, durch die verschiedenartigen gewebsschädigenden Ursachen ausgelöst, eine direkte Einwirkung der Zellen und Säfte des Körpers auf dieselben herbeiführen, eine besonders glückliche ist, die auch eine Einigung der verschiedensten Ansichten ermöglicht. Man würde also daran festzuhalten haben, dass bei der Entzündung stets eine Kombination von regressiven, exsudativ-emigratorischen

und proliferativen Vorgängen vorliegt, und man könnte je nach der Art und Weise, wie sich diese verschiedenen Vorgänge mit einander kombinieren, drei Arten von Entzündungen unterscheiden: 1. die degenerative Entzündung (Vorwiegen der regressiven Vorgänge; entspricht am meisten der parenchymatösen E. Virchows), 2. die exsudative Entzündung (hierhin gehört die Hauptmasse der Entzündungen, die seröse, eiterige und pseudomembranöse). 3. die produktiven Entzündungen (hierhin würden ausser den sogen. chronischen Entzündungen, auch die verruköse Endocarditis gehören). Wenn somit die Diskussion der letzten Jahre es ermöglicht hat, eine Mittellinie für die verschiedenen gegenüberstehenden Meinungen zu schaffen, so erscheint es mir doch nicht vorteilhaft, in Anschluss an Metschnikoff, Neumann und Ribbert den Zweckmässigkeitsbegriff in die Theorien über die Entzündung mit aufzunehmen. Man kann Ribbert durchaus zugeben, dass bei solchen Erörterungen noch keine Teleologie getrieben zu werden braucht. Andererseits erscheint es aber ohne Vorteil für das Verständnis der Prozesse, der Frage nach der günstigen oder ungünstigen Bedeutung der entzündlichen Vorgänge näher zu treten oder sie gehört wenigstens mehr in ein anderes Gebiet, als in die Theorie der Entzündung hinein. — Was nun endlich die Ursachen der verschiedenen bei der Entzündung eintretenden Prozesse anbetrifft, so besteht immer grössere Übereinstimmung, dass die Chemotaxis im Mittelpunkt steht. Dass die Emigration und Exsudation im wesentlichen durch sie bewirkt wird, wird kaum noch bestritten und Ribbert hat sich in der Arbeit von E. Sidler (27) neue und sichere Beweise dafür geben lassen (Injektion von 0,05 % Jodlösung in peripherer Richtung in eine Ohrvene eines Kaninchens gespritzt, bringt starke Exsudation, aber viel geringere Emigration wie subcutane Jodinjektion hervor, weil sich die anlockende Flüssigkeit grösstenteils bereits innerhalb der Gefässe befindet). Auch für die Wanderung der fixen, neugebildeten Gewebszellen ist, wie Ribbert, Marchand (Goecke) mit Recht annehmen, die Chemotaxis verantwortlich zu machen, ja Goecke geht so weit, sogar für die Zellwucherung (der Hornhautkörperchen) die Chemotaxis anzuschuldigen. Nur Grawitz steht der Chemotaxis ablehnend gegenüber und behauptet, dass die Bildung von Wanderzellen als solche von der Chemotaxis unabhängig ist, vielmehr von dem Zustandekommen eines Saftstromes abhängt. Seine Definition der Entzündung, die er im Anschluss daran giebt, nähert sich übrigens in vieler Beziehung der Ribbertschen; Entzündung ist nach Grawitz die Reaktion gereizter und geschädigter, aber lebensfähiger Gewebe, die unter verschärfter Saftströmung stehen. (Die Betonung der Lebensfähigkeit der Gewebe soll sich namentlich gegen Marchands Fremdkörperversuche richten; sie ist doch aber selbstverständlich, da nicht lebensfähige Gewebe ja nicht reagieren können; das schliesst aber nicht aus, dass der auf die „lebensfähigen" Gewebe ausgeübte Reiz von einem toten Körper ausgeht.) Endlich sei nochmals

…ler, Marchand, Ribbert)
…bszellen gerade bei der Ent-
…n werden, dass aber damit
… entzündlicher Erscheinungen
…nt ist.
… für die Entstehung nament-
… sehr ausführliche Arbeit von
…im einzelnen aber mehr in das
…hineingehören würde.

…s sind noch einige Arbeiten er-
…langen. — Wenn wir mit den
…nd Grawitzs (13a) beginnen, so
…quicklicher werdenden Streit noch
…and Grawitz gegenüber bemerkt,
…ekt. Hervorzuheben sei nur, dass
…zellentheorie in den Hintergrund
… für die Erholungsfähigkeit längere
…ile beibringt (an getrockneter Cornea
…ichliche Mitosen in Hornhautkörper-
…de ja von grossem Interesse und ge-
…stätigen werden, manche unserer bis-
…n korrigieren. Für die Beurteilung der
…zesse können sie doch aber kaum aus-
…auptpunkt von Grawitzs Beweisführung,
… keine mit den bei Keratitis beobachteten
…derungen auftreten, widerlegt ist, was frei-
…it eingestanden wird. Jedenfalls entspricht
…Grawitz den Ausfall der Versuche Saxers
…sicht, was nur „möglicherweise unter ganz
…uche“ eintritt. Das Umgekehrte ist richtiger
…r dann keine Zellen in die getötete Hornhaut
…echanisch unmöglich gemacht ist. —
…st der Aufsatz Virchows (29) über die Rolle
…dung, indem der greise Schöpfer der Cellular-
…ung zu der Entzündungsfrage präzisiert. Es ist
…dass Virchow im Gegensatz zu den Bestrebungen
…bei den exudativen (bes. eitrigen) Entzündungen
… zuspricht. Im Übrigen steht auch Virchow
… scharf ausgesprochenen und von uns oben näher
…, dass „die Entzündung, wie man sie gegenwärtig

definieren kann, kein einheitlicher Vorgang mit konstanten Merkmalen ist. Deswegen unterscheidet er auch — und auch hier besteht eine fast völlige Übereinstimmung mit unseren Ansichten — mindestens vier Arten von Entzündungen: die exudative, die infiltrierende, die parenchymatöse oder alterierende (unsere degenerative) und die proliferative. — Wenn Virchow im übrigen an seiner parenchymatösen Entzündung im alten Sinne festhält und hervorhebt, dass es vor allem darauf ankäme, zu entscheiden, ob der Prozess ein irritativer ist oder nicht, so wird man dagegen gewisse Bedenken kaum unterdrücken können. So sicher dieses Kriterium eine Trennung von den rein degenerativen Vorgängen gestattet, so wenig doch von den regenerativen und hyperplastischen. Auch wird praktisch die von Virchow angegebene Unterscheidung zwischen fettiger Degeneration ohne Irritation und entzündlicher fettiger Entartung nicht immer durchführbar sein, weil man oft genug das Vorstadium der entzündlichen Fettentartung (die albuminöse Trübung) nicht mehr zu Gesicht erhält. Auch ist die Frage, ob man es bei der parenchymatösen Trübung wirklich mit einem irritativen und nicht viel mehr regressiven Zustand zu thun hat, noch keineswegs völlig entschieden. — Doch das sind Fragen von sekundärer Bedeutung, gegenüber der so wichtigen Zustimmung, welche in den wesentlichsten Punkten die moderne Auffassung des Entzündungsvorgangs bei Virchow findet.

D. PATHOLOGIE DER ERNÄHRUNG.

1. Regressive Störungen.

a) Fettdegeneration und Fettinfiltration.

Von

O. Lubarsch, Rostock.

Litteratur.

1. Ackermann, Verhandl. deutsch. Naturf. und Ärzte. Versamml. in Halle. 1892.
2. Altmann, Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. Leipzig 1894.
3. Benecke, Über Fettembolie. Verhandl. d. Gesellsch. deutsch. Naturf. u. Ärzte. Versamml. zu Lübeck. 2. Teil. 2. Hälfte. S. 4.

3a. Derselbe, Die Fettresorption bei natürlicher und künstlicher Fettembolie und verwandten Zuständen. Zieglers Beiträge. Bd. 22. S. 343 ff.

4. Birch-Hirschfeld, Lehrbuch der pathol. Anat. 5. Aufl. 1896.
5. Burmeister, Virchows Arch. Bd. 137.
6. Cesaris-Demel, Della rapida comparsa del grasso negli infarti renali in rapporto dei bioblasti di Altmann. Estratto del' Accad. Reale delle Sc. di Torino. 1895.

6a. Cremer, Zur Fettbildung aus Eiweiss bei der Katze. Münch. med. Wochenschr. 1897. Nr. 29.

6b. Colley, Über Fettembolie nach gewaltsamer Gelenkbeugung etc. Centralbl. f. allgem. Pathol. Bd. 6. Nr. 9 und Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. 36.

7. Hansemann, Über die Fettinfiltration der Nierenepithelien. Virchows Arch. Bd. 148. S. 355.
8. F. Hofmann, Zeitschr. f. Biol. Bd. 8. 1872.
9. Klebs, Die allgem. Pathol. Bd. II. 1889.
10. Krehl, Ein Beitrag zur Fettresorption. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1890.
11. Leo, Fettbildung und Fetttransport bei Phosphorintoxikation. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 9. S. 469.
12. Lubarsch, Über das Vorkommen krystalloider und krystallin. Gebilde in den Zellen des menschl. Hodens. Virchows Arch. Bd. 145. S. 316.
13. Metzner, Über die Beziehungen der Granula zum Fettansatz. Arch. f. Anat. und Physiol. 1890.

14. Perls, Lehrbuch der allgem. Pathol. 1. Aufl. 1878.
15. Perls-Neelsen, Lehrbuch d. allgem. Pathol. 3. Aufl. 1893.
16. Pettenkofer und Voit, Zeitschr. f. Biol. Bd. 9. S. 435.
17. Pflüger, Pflügers Arch. Bd 50 u. 51.
18. Pflüger, Die Ernährung mit Kohlehydraten und Fleisch oder auch mit Kohlehydraten allein. Sein Arch. Bd. 52. S. 239.
19. v. Recklinghausen, Handbuch der allgem. Pathol. 1883.
20. Ribbert, Über die fettige Degeneration d. Niere. Cbl. f. allgem. Pathol. 1893.
21. Derselbe, Beiträge zur pathol. Anatomie des Herzens. Virchows Arch. Bd. 147. S. 193.
22. Rindfleisch, Die Elemente der Pathol. 2. Aufl. 1896.
23. Rosenfeld, Giebt es eine fettige Degeneration? Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. in Berl. Wiesb. 1897 b. Bergmann.
24. Rosenstein, Nierenkrankheiten 1886. 1. Aufl.
25. Steinhaus, Die Morphologie der Milchabsonderung. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1892.
26. Thoma, Lehrb. d. allgem. Pathol. Stuttgart 1893.
27. Virchow, Die Cellularpathol. 4. Aufl. 1871.
27a. Derselbe, Sein Archiv. Bd. 149.
27b. Voit, Münch. med. Wochenschr. 1892. Nr. 26.
28. Ziegler, Lehrb. d. pathol. Anat. 7. Aufl.

Unter den zahlreichen grundlegenden Lehren, die die allgemeine Pathologie Rud. Virchow verdankt, befindet sich kaum eine, die im Laufe der Zeiten so wenig Modifikationen zu erdulden gehabt hat, wie die Fettmetamorphose. Im wesentlichen ist man daher auch über das, was von Virchow in seiner Collularpathologie festgestellt wurde, nicht hinausgekommen und selbst in dem schwierigen Punkt bezüglich der Unterscheidung der Fettmetamorphose von der Fettinfiltration sind erhebliche Fortschritte nicht erzielt werden. Ein Vergleich der neuesten Lehrbücher mit Virchows Cellularpathologie zeigt dies aufs beste. Alle halten an der Unterscheidung zwischen Fettinfiltration und Fettmetamorphose fest und wissen zur Begründung auch kaum mehr beizubringen als Virchow. So schreibt Rindfleisch (22): „Unter „fettiger Degeneration" verstehen wir eine allmähliche event. aber vollständige Auflösung des Zellprotoplasmas und anderer aus Albuminaten oder Albuminoiden bestehenden Texturteile, welche damit beginnt, dass kleine Tropfen im Inneren derselben auftreten." Auch Birch-Hirschfeld (4) definiert die Fettdegeneration als eine Umwandlung des Zellprotoplasmas in Fett und führt, ganz wie Virchow, die Milchsekretion als physiologisches Paradigma an, wenn er auch zugiebt, dass im einzelnen die Unterscheidung zwischen Fettinfiltration und -metamorphose Schwierigkeiten machen kann. Ebensowenig wird von Ziegler (10), v. Recklinghausen (19), Klebs (9), Perls-Neelsen (15), Thoma (26) an dieser Grundauffassung Virchows gerüttelt, wenn auch einzelne Autoren, wie besonders v. Recklingshausen nicht alle Beweise für die Umwandlung von Eiweiss in Fett als stichhaltig ansehen. — Selbst bezüglich der Frage nach der morphologischen Differenzierung der Fettinfiltration und Fettmetamorphose wird vielfach der Virchowsche Standpunkt festgehalten. So

schildert Rindfleisch den Vorgang der Fettmetamorphose folgendermassen: „Die Fetttröpfchen erscheinen im Mikroskop als dunkle Pünktchen und Körnchen, mehren sich allmählich, fliessen auch wohl ganz zu etwas grösseren Tropfen, niemals aber zu einem einzigen ganz grossen Tropfen zusammen und durchsetzen schliesslich das Substrat so vollständig und allseitig, dass man den Eindruck einer ganz aus dunklen Körnchen zusammengesetzten Masse erhält. Von den meisten anderen Autoren (v. Recklinghausen, Ziegler, Perls-Neelsen, Birch-Hirschfeld, Thoma) wird zwar zugegeben, dass das alte Virchowsche differentialdiagnostische Kriterium nicht für alle Fälle ausreicht, weil auch bei zweifelloser Degeneration durch Konfluenz grössere Tropfen und selbst bei der physiologischen Fettresorption die feinkörnige Fettinfiltration vorkommt. Immerhin aber messen die meisten Autoren diesem Kriterium eine bedeutende, wenn auch nicht ausschlaggebende Stellung bei. Dass ihr dieselbe jedoch nicht zukommt und gerade bei dem physiologischen Fettumsatz in der Zelle zunächst ganz feinkörnige Fettinfiltration vorkommt, haben vor allen die Untersuchungen Altmanns (2), Krehls (10) und Metzners (13) gezeigt, aus denen hervorgeht, dass gerade die feinen Zellgranula (Altmanns Bioblasten) die Träger des Assimilationsprozesses sind und man demgemäss zunächst in den Reihen roter Granula einzelne gleichgrosse durch Osmium geschwärzte Körnchen auftreten sieht. — Schon bevor dieser Nachweis geführt war, hat besonders Perls (14), in der Empfindung der Unzuverlässigkeit des Virchowschen Kriteriums, nach neuen Unterscheidungsmerkmalen gesucht. Er suchte durch quantitative Analyse den Nachweis zu führen, dass bei richtiger Fettdegeneration der Fettgehalt gegenüber den übrigen festen Bestandteilen stärker ansteigt, wie bei Fettinfiltration; aber man wird v. Recklinghausen zustimmen müssen, wenn er bemerkt, dass die Ergebnisse dieser Untersuchungen den daran geknüpften Erwartungen nicht entsprochen haben. — Man hat sich deswegen von neuem der morphologischen Untersuchung zugewendet und in den übrigen Verhältnissen der Zelle einen Anhaltspunkt zu finden gesucht für den Charakter der fettigen Affektion. Ist Zellprotoplasma und Kern unverändert und höchstens durch die Ablagerung des Fettes die ganze Zelle gequollen (vergrössert), allenfalls der Kern an die Seite gedrängt, so handelt es sich um eine Fettinfiltration; weist die Zelle dagegen deutliche Zerfallserscheinungen auf (Veränderungen des Kerns und des Protoplasmas) die schliesslich zu ihrer völligen Auflösung führen, so dass nur fettiger Detritus zurückbleibt, so soll es sich um eine fettige Degeneration handeln. Diese ja gewiss plausible Darstellung, die freilich auch mitunter in Stich lässt, hat nun z. B. dazu geführt, dass wir bei den Fettanhäufungen in einer und derselben Zelle beide Prozesse theoretisch unterscheiden, aber doch nicht immer praktisch auseinander halten können. Die Entstehung der Fettkörnchenzelle, wie wir sie bei den verschiedensten Vorgängen so oft sehen, ist daher bald als ein infiltrativer Vorgang, bald als

ein degenerativer aufzufassen. Sehen wir sie bei einer Gehirnerweichung auftreten, so nehmen wir an, das sie das Fett aus der Umgebung aufgenommen haben, finden wir sie dagegen im Eiter — besonders in fettarmen Organen, so sind wir umsomehr geneigt von einer Fettmetamorphose zu reden, als es ein Leichtes ist an den Eiterzellen Veränderungen der Kern- und Protoplasmastrukturen nachzuweisen. Aber für diesen besonderen Fall gilt dasselbe, wie für diese ganze Beweisführung, dass nämlich durch sie höchstens bewiesen wird, dass in der Zelle sich neben der Fettanhäufung auch regressive (degenerative) Veränderungen abspielen, keineswegs aber, dass das Fett ein Umwandlungsprodukt der zerfallenden Protoplasmabestandteile ist. — Trotzdem ist die Lehre von der fettigen Metamorphose in der pathologischen Anatomie (besonders des Menschen) unangefochten geblieben und hat sich konventionell dahin ausgebildet, dass man den Zustand der Fettinfiltration nur bei dem Darm, der Leber, den Nebennieren[1]) und den Wanderzellen in Betracht zieht, bei allen übrigen Zellen dagegen ohne weiteres von einer Fettmetamorphose (oder -Degeneration) spricht, wenn man in ihnen Fetttröpfchen entdeckt. Gerade in diesem Punkte haben nun eine Reihe von Untersuchungen der letzten Jahre Wandel geschafft und drohen die konventionelle Lehre zu erschüttern.

Hier sei zunächst erwähnt eine Beobachtung von Ackermann (2), die er gelegentlich der Erörterungen über die Nierenveränderungen bei Eklampsie mitteilte. Er fand nämlich, dass bei Fettembolie das Fett durch die Gefässwandungen durchtreten und von Zellen resorbiert werden kann und er ist geneigt, die sogenannte Fettdegeneration der Glomerulusepithelien der Niere bei Exlampsie dahin zu deuten, dass das in Glomeruluskapillaren embolisierte Fett durch die Wandungen durchtrat und von den Epithelien resorbiert wurde, so dass also ein einfacher Resorptionsvorgang und keine Degeneration vorliegen würde. Von grosser Bedeutung sind ferner die Untersuchungen Beneckes (3) über die Resorption des bei Fettembolie reichlich in der Blutbahn auftretenden Fettes. Er fand nämlich, dass in der Nähe der Fettembolie Wanderzellen und Endothelien mit Fettgranulis oft in reichlicher Menge vorhanden sind, wobei es sich teils um eine direkte Inkorporation zerfallender Fetttropfen, teils um eine intracelluläre Fettbildung (im Sinne Altmanns) nach Aufnahme gelöster Fettsäuren handelt. Für diese zunächst experimentell festgestellten Thatsachen wurden auch analoge Befunde beim Menschen erhoben und somit die Beispiele vermehrt, wo trotz Befundes selbst feintropfigen Fettes in Zellen nur Fettinfiltration vorliegt. Benecke hat in seiner ausführlichen, mir erst während der Korrektur zu Gesicht kommenden Arbeit (3a) auch bereits die

1) Virchow (27a) fasst übrigens auch die Fettablagerung in den Zellen der Nebennierenrinde als Fettmetamorphose auf.

Konsequenzen seiner Befunde mit aller Schärfe gezogen und seine Zweifel darüber ausgesprochen, ob sich die Trennung in Fett„degeneration“ und -„infiltration“, wie sie Virchow in der Cellularpathologie durchgeführt hat, auf die Dauer halten lassen wird. Ein prinzipiell sehr wichtiger Befund ist ferner die Beobachtung Ribberts (21), dass bei Fettembolie der Herzkapillaren „Fettdegeneration“ der Herzmuskelfasern auftreten kann, worauf weiter unten näher einzugehen sein wird. — Wenn somit die erwähnten Beobachtungen zeigen, dass neben den Leber-, Darm-, Nebennieren- und Wanderzellen auch die Endothelzellen der Blutgefässe und andere Epithelzellen Ablagerungsstätten des im Blute kursierenden Fettes sein können, so haben endlich einige neuere Beobachtungen gezeigt, dass auch in grosser Ausdehnung in drüsigen Organen Fett in den Parenchymzellen auftreten kann, ohne dass es sich um Fettmetamorphose zu handeln braucht. Dass in den Nieren von Tieren (namentlich von Hunden und Katzen) eine physiologische Fettinfiltration vorkommt, ist wohl allgemein bekannt, früher besonders von Rosenstein (24) betont und neuerdings von Hansemann hervorgehoben worden, der diesen Zustand auch bei gesunden, abgeschossenen Katzen fand. Rosenstein hatte dann auch die Ansicht vertreten, dass auch beim Menschen eine Fettinfiltration der Niere vorkommt; seine Angabe hatte aber wenig Beachtung und Zustimmung seitens der pathologischen Anatomen gefunden. Hansemann (7) hat nun eine Reihe von Beobachtungen veröffentlicht, die das Vorkommen einer Fettinfiltration der Niere auch beim Menschen beweisen. Das Charakteristische dieser Befunde liegt darin, dass die Nieren mässig vergrössert, dabei aber succulent sind und eine intensiv gelbweise opake Beschaffenheit darbieten. Mikroskopisch erscheinen sämtliche Epithelien der Rinde, in geringerem Masse der Marksubstanz ausgefüllt mit äusserst feinen Fetttröpfchen, die nach der Basis der Zellen zu am stärksten angehäuft liegen. Nach Härtung in Alkohol ergiebt sich nun aber, dass das gesamte Nierenparenchym völlig intakt ist und auch in den Epithelien die Fetttropfen nicht die geringsten Spuren zurückgelassen haben (keine Schwellung der Epithelien etc. vorhanden ist). Solche Veränderungen konnten von Hansemann nicht selten gefunden werden: 1. bei Diabetes mellitus, wo sich die Fettanhäufung regelmässig findet, 2. bei ausgesprochener Polysarcie, die sich als besondere Stoffwechselerkrankung dokumentiert. Auch bei gemästeten Schweinen wurde der gleiche Zustand gefunden; 3. bei manchen Vergiftungen, besonders mit Phosphor, aber auch mit Arsenik und Sublimat, 4. noch bei einzelnen Fällen, denen keine gemeinsame Ursache zu Grunde lag. — Als Kriterium dieser Zustände sei hervorgehoben, die diffuse Verbreitung, der Mangel aller klinischen Symptome (Fehlen von Eiweiss im Urin) und der Umstand, dass nach Auflösung des Fettes eine normale Niere resultiert. Hansemann fasst diese Zustände als progressive Ernährungsstörungen auf; mit welchem Recht, das soll weiter unten näher besprochen werden. — Noch ein anderes Organ haben wir als

Stätte der Fettinfiltration kennen gelernt. Hier hat zunächst Lubarsch (12) auf das nahezu regelmässige Vorkommen von Fetttröpfchen in den Epithelien der Hodenkanälchen aufmerksam gemacht und zuerst den Nachweis geführt, dass auch bei jugendlichen, sonst völlig gesunden Individuen Fett, wenn auch in geringerer Menge, in den Hodenepithelien nachweisbar ist (bei zwei 22 und 25 Jahr alten Hingerichteten). Plato hat bei Tieren Fetttropfen in den Zwischenzellen des Hodens gefunden und Hansemann beim Menschen die Befunde von Lubarsch bestätigt, deutet aber diesen Zustand als einen durchaus physiologischen. Es ist nicht richtig, wenn Hansemann behauptet, ich hätte das Vorkommen dieser Fetttröpfchen als eine Metamorphose bei Kachexie und Anämie dargestellt, ich habe den Ausdruck Fettmetamorphose überhaupt nicht gebraucht und nur an einer Stelle gesprochen von der „fettigen Degeneration der Epithelien, wie sie namentlich bei allgemeinen Kachexien und mit Anämie verbundenen Leiden so regelmässig auftritt". Dass aber auch bei gesunden Individuen diese Anhäufung von Fetttröpchen vorkommt, habe ich zuerst nachgewiesen und auch deutlich genug zum Ausdruck gebracht (S. 337). Trotzdem halte ich es auch jetzt noch nicht für bewiesen, dass dieser Zustand ein physiologischer ist und ob es sich nicht auch hier um einen regressiven Vorgang handelt; denn Verbrecher, die Monate lang im Gefängnis gelebt haben, und Kranke, die nach längerer oder kürzerer Dauer ihrer Krankheit erliegen, sind kein Material, an dem man das Vorkommen physiologischer Zustände sicher nachweisen kann. Und nur solches Material stand mir — und wahrscheinlich auch Hansemann — zu Gebote. — Durch die besprochenen Untersuchungen ist nun das Gebiet der Fettinfiltration erweitert und dadurch die Differentialdiagnose zwischen diesem Zustand und dem der sogenannten Fettmetamorphose noch weiter erschwert worden. Es ist gar keine Frage, dass namentlich für die Niere und den Hoden die differentielle Diagnostik dieser Zustände eventuell zu den Unmöglichkeiten gehören muss: 1. wenn neben der Fettinfiltration noch hydropische Schwellung oder Nekrose der Zellen eintritt, 2. wenn postmortale Vorgänge die Nierenepithelien zerstören. Deswegen fordern die neuen Erfahrungen besonders dringend zu einer Revision der Frage auf: Giebt es überhaupt eine Fettmetamorphose? Kann lebendes Zellprotoplasma in Fett umgewandelt werden nnd handelt es sich nicht vielmehr stets um den Zustand der Fettinfiltration, bald mit, bald ohne begleitende Zerfallserscheinungen an den Zellen?

v. Recklinghausen hat in dem Kapitel Fettdegeneration die Beweise für die Fettbildung aus Eiweiss einer eingehenden Kritik unterzogen. Dabei ist er zu dem Resultat gekommen, dass wir über die Art der Fettbildung aus Proteïnsubstanzen noch keinen befriedigenden Aufschluss erlangt haben. Und wenn er auch die Lehre von der fettigen Degeneration keineswegs bezweifelt, so drückt er sich doch ungemein vorsichtig aus, wenn er es für

unzweifelhaft erklärt, dass in den verschiedenen Fällen richtiger fettiger Degeneration das neu erscheinende Fett an die Stelle der Eiweisskörper tritt, welche das Protoplasma zusammensetzen, d. h. er erkennt damit noch nicht als Thatsache an, dass sich Fett wirklich aus Eiweiss bildet. — Was nun die einzelnen Beweise für die Umwandlung von Eiweiss in Fett anbetrifft, so können wir alle diejenigen ausschalten, welche sich auf ausserhalb des tierischen Körpers stattfindende Vorgänge beziehen, wie die Fettbildung auf Kosten des Kaseïns in altem Käse und die bekannten Versuche von F. Hofmann (8) mit den Eiern der Schmeissfliege, in denen aus dem Eiweiss des Blutes Fett gebildet wurde. Diese Versuche können für eine physiologische Fettbildung aus Eiweiss schon deswegen nichts beweisen, weil es sich hier um Vorgänge handelt, bei denen die Thätigkeit lebender Pilze eine grosse Rolle spielt oder wenigstens nicht auszuschliessen ist. Die Hauptstützen der Lehre, die bekannten Stoffwechselversuche von Voit haben nun eine äusserst eingehende Kritik durch Pflüger erfahren, der den Beweis erbracht hat, dass die Voitschen Versuche nicht geeignet sind, die Umwandlung von Eiweiss in Fett zu beweisen. Die Versuche von Pettenkofer-Voit (16) hatten einmal das Ergebnis gehabt, dass trotz eines grossen Überschusses an Kohlehydratnahrung kein Fett angesetzt wird, also, wenn bei der Mast Fett gebildet wird, es nur aus dem Eiweiss stammen könne. Nur ausnahmsweise bei gemischter Kost soll bei übermässiger Einführung von Kohlehydraten Fettbildung aus ihnen möglich sein. Andererseits glaubten Pettenkofer und Voit durch die von ihnen ausgerechnete Bilanz den Nachweis geliefert zu haben, dass das neugebildete Fett nicht aus Kohlehydraten gebildet sein könne, sondern aus Eiweiss entstanden sein müsse. Pflüger (17, 18) zeigt nun einmal, dass in 19 von 27 Versuchen Pettenkofers und Voits überhaupt kein Nahrungsüberschuss vorhanden war, weil die mit Kohlehydraten stark überfütterten Tiere einen grossen Teil davon gar nicht verdauen konnten; ferner in den weiteren 8 Versuchen die Bilanzberechnung bei richtiger Ausführung ergiebt, dass die neugebildete Fettmenge nicht aus Eiweiss gebildet sein kann. Pflüger kam daher zu dem Resultat, dass 1. das zersetzte Eiweiss oft nicht ausreicht, um das neugebildete Fett zu erklären, 2. nur bei Nahrungsüberschuss von Kohlehydraten Mastfett sich bildet, 3. bei noch so grossem Überschuss von Eiweiss kein Fett erzeugt wird, wenn nicht gleichzeitig Kohlehydrate eingeführt werden, 4. bei gemischtem Futter die Menge des neugebildeten Fettes keineswegs abhängig ist von der Menge des zersetzten Eiweisses. Diese Ausführungen sind auch durch die Entgegnungen Voits (27b) nicht erschüttert worden. Wenn neuerdings Cremer (6a) den Beweis geführt zu haben glaubt, dass bei der Katze durch Fütterung mit fett- und glykogenfreiem Fleisch Fettansatz stattfindet, so muss es noch dahin gestellt bleiben, ob nicht ein Teil der Pflügerschen Einwände auch auf diese Versuche zutrifft. — Nachdem somit die wichtigste Stütze gefallen war, blieben nur noch

übrig 1. die Versuche von H. Leo (11) über Fettbildung und Fetttransport bei Phosphorintoxikation. Leo tötete 6 Frösche gleicher Grösse und gleichen Gewichtes und bestimmte ihren Fettgehalt; nahm er nun 6 andere Individuen vergiftete sie mit Phosphor und tötete sie nach drei Tagen, so ergab sich ein bedeutend grösserer Fettgehalt, als bei den 6 ersten Fröschen. Der daraus gezogene Schluss, dass Fett neu gebildet sein muss, kann eventuell zugegeben werden, dass dies aber auf Kosten des Eiweisses geschehen, ist keineswegs bewiesen. 2. Die Produktion des Milchfettes soll noch vor sich gehen, wenn die Nahrung aus reinem, von Fett sorgfältig befreitem Fleisch besteht. Hier ist aber nicht auszuschliessen, dass das Fett aus den Fettdepots des eigenen Körpers stammt. 3. Sollen die morphologischen Vorgänge bei der Bildung der Milch beweisen, dass Fett aus Zellprotoplasma gebildet wird; besonders die Untersuchungen von Steinhaus (25) sollen zeigen, dass in gewissen Fällen eine Umwandlung sämtlicher Zellgranula in Fetttröpfchen vorkommt, worauf erst die Ausstossung der Granula und zerfallener Kerne erfolgt. Die Untersuchungen Altmanns zeigen aber gerade, dass es sich nicht um eine Umwandlung der Granula in Fett, sondern um eine Assimilierung des Fettes durch sie handelt. — Wenn somit eigentlich nur noch die pathologisch-anatomischen Beobachtungen zum Beweise übrig blieben, so ist auch diese Bedeutung erheblich erschüttert worden durch die neuen Untersuchungen Rosenfelds. Einmal zeigte Rosenfeld (23), dass bei der Fettleber nach Phloridzinvergiftung in den Lebern kein Eiweissdefizit vorhanden ist und auch anderweitig zerfallenes Eiweiss nicht in Fett umgewandelt sein kann, da der n-haltige Bestandteil des Eiweisses in den Exkreten erscheint, während der C-haltige Teil zur Deckung des bei Phloridzinvergiftung in so grossen Mengen ausgeschiedenen Zuckers gebraucht wird. Dass es sich auch hier um eine Fettinfiltration aus den Fettdepots des Körpers handelt, kann nun auf folgende Weise bewiesen werden. Beraubt man einen Hund durch langes Hungern seines Fettes und füttert ihn mit grossen Mengen des in seiner Besonderheit so leicht nachweisbaren Hammeltalges, so setzt er überall in seinen Fettdepots reinen Hammeltalg an, auch in der Leber, woraus der Talg jedoch durch mehrtägiges Hungern wieder leicht entfernt werden kann. Vergiftet man solche Tiere mit Phloridzin, so tritt in der Leber Hammelfett auf, so dass bereits noch 2 tägiger Vergiftung $50^0/_0$ Hammelfett in der Leber vorhanden ist. Das Fett wird also aus den Fettdepots in die Leberzellen infiltriert und dem entspricht auch die Thatsache, dass das Blut der Phloridzintiere sehr stark fetthaltig ist. — Ähnliches wies Rosenfeld für die Phosphorvergiftung nach. 1. Zeigte er, dass ganz abgemagerte Hühner durch Phosphorvergiftung keine Fettleber bekommen, während dies bei gut genährten Hühnern geschah, 2. führte er bei Hammelfetthunden den Nachweis, dass das bei Phosphorvergiftung in ihrer Leber auftretende Fett reines Hammelfett ist. — Die dritte Versuchsreihe bezog sich auf die Herkunft des

Milchfettes. Eine Hündin, die nach maximaler Entfettung mit Hammelfett reichlich gefüttert wurde, wurde belegt und von da an nur noch mit magerstem Fleisch gefüttert. Das nun später in der Milch auftretende Fett war aber nur Hammelfett, die aus dieser Milch gewonnene Butter war fest wie Hammeltalg. Das Michfett entsteht somit nicht durch Umwandlung des Zelleiweiss, sondern es wird aus den Fettdepots in die Mammazellen infiltriert. — Rosenfeld schliesst aus diesen Versuchen, 1. dass es keine fettige Degeneration giebt, sondern nur einfache Zelldegeneration mit Fettinfiltration, die degenerierte Zelle holt sich das Fett aus den Depots, um sich möglichst ihren Bestand zu sichern, 2. dass dem Satze von der Entstehung des Fettes aus Eiweiss die letzte Stütze geraubt ist und das Fett ausschliesslich aus dem Nahrungsfett oder den Kohlehydraten entsteht. —

Man wird, selbst wenn man in einzelnen Punkten die Untersuchungen Rosenfelds bemängeln wollte (so fehlt z. B. der Nachweis, dass bei der Phosphorvergiftung auch das Fett anderer Organe, wie Niere etc. Hammelfett ist; und ob in der Milch der Hammelfetthündin nur Hammelfett vorhanden war, ist nicht mit Sicherheit zu erschliessen) zugeben müssen, dass durch sie die Lehre von der Fettmetamorphose im Virchowschen Sinne aufs äusserste gefährdet ist, und man wird zu untersuchen haben, wie sich die über die Fettdegeneration bekannten Thatsachen mit der Annahme vereinigen lassen, dass das in den Zellen sich findende Fett nie an Ort und Stelle entstanden, sondern stets infiltriert ist. Ich möchte hier zunächst noch anfügen, dass auch morphologische Untersuchungen nach der Altmannschen Methode der Lehre von der Fettmetamorphose nicht günstig sind. Wenn ich Frösche mit Phosphor vergiftete und die Tiere nach kürzerer Zeit (ca. 36 Stunden) tötete, gelang es mir die ersten Anfänge der Fettablagerung in der Niere zu erhalten; man fand in nach der Altmannschen Methode konservierten und gefärbten Präparaten, wie ich es in Fig. 1 abgebildet habe, dass die Fettkörnchen, wie bei der physiologischen Fettresorption, den normalen Zellgranulis grösstenteils an Grösse entsprachen, so dass sich in roten Granulareihen nur vereinzelt schwarze Körnchen fanden; bei Untersuchung von Alkoholpräparaten zeigten aber die Nieren histologisch nicht die geringsten Veränderungen. Wenn sich an einzelnen Stellen auch grössere schwarze Tröpfchen in der Niere finden, so sei darauf hingewiesen, dass auch die roten Granula stellenweise vergrössert sind. Auch in den Zellen von Carcinomen kann man die gleiche Beobachtung machen; wo der Anfang der fettigen Veränderung vorliegt, entsprechen die Fettgranula an Grösse ganz den normalen (roten) Zellgranulis, auch liegen die Fetttröpfchen fast ausschliesslich in der Peripherie der Zelle; erst in späteren Stadien sieht die Zelle gequollen und zerfallen aus, wobei übrigens, die Fetttropfen erheblich grösser

und von sehr ungleichmässiger Grösse zu sein pflegen (vgl. Fig. 2). Gerade die Thatsache, dass im Beginn des Prozesses die Bilder ganz den Vorgängen bei der physiologischen Fettassimilation entsprechen, macht es unwahrscheinlich, dass es sich um einen degenerativen Prozess im Sinne der Fettmetamorphose handelt. Wenn Cesaris-Demel (6) bei seinen Studien über das Auftreten von Fett in anämischen Niereninfarkten im Gegensatz zu diesen Beobachtungen eine vollkommene Unabhängigkeit der Fetttröpfchen von den Altmannschen Granula fanden, so mag dies vor allem daran liegen, dass bei anämischer Nekrose die Granula selbst zu rasch geschädigt werden, um noch eine Assimilation des Fettes vornehmen zu können. Die Beobachtungen



Fig. 1.
Froschniere.
36 Stunden nach Phosphorvergiftung.

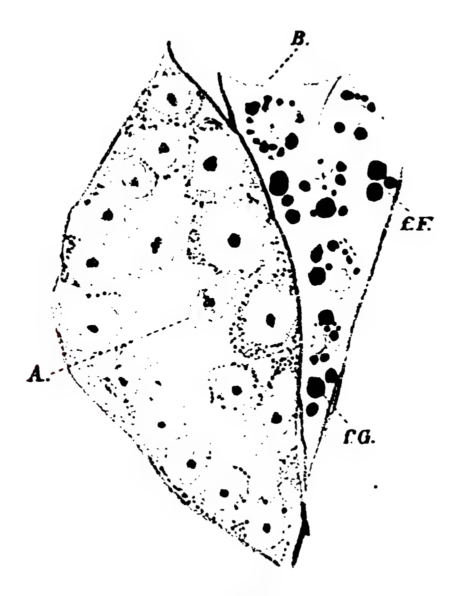


Fig. 2.
Aus einem Mammacarcinom.
A: Alveole mit beginnender Verfettung der Zellen; B: starker Zerfall; f. F.: freie Fetttropfen; f. G.: freie Granula.

von Cesaris-Demel würden mehr mit dem übereinstimmen, was Burmeister (5) in Kaninchennieren bei Vergiftung mit chromsaurem Ammoniak gesehen hat. —

Prüfen wir nun noch, ob sich in der That die histologischen Vorgänge bei der fettigen Degeneration mit der Annahme vereinigen lassen, dass es sich nur um einfache Degeneration mit Fettinfiltration handelt. Sehr gut stimmen mit dieser Auffassung die neueren Erfahrungen Ribberts über die Beziehungen der Lokalisation der Fettentartung zur Gefässverteilung. Bei seinen Versuchen mit Staphylokokkusinjektionen beim Kaninchen, aber auch in menschlichen Nieren fand Ribbert (20), dass die fettige Degeneration namentlich im Beginn hauptsächlich in den Tubulis contortis 2. Ordnung

stattfindet, die gleichmässig getrennt im Labyrinth liegen und oft dreieckige Herde unter der Nierenoberfläche bilden. Die Tubuli contorti 1. Ordnung sind zu der gleichen Zeit noch normal oder nur im Zustand trüber Schwellung. Ribbert sieht nun den Grund dieser eigenartigen Anordnung der fettigen Degeneration in den Beziehungen der Kanälchen zu den venösen Gefässen, die sich meist strotzend gefüllt zeigen. Die Ernährungsverhältnisse dieser Kanälchen sollen deswegen ungünstigere sein, weil sie von Kapillaren umgeben sind, die sich kurz vor ihrer Einmündung in die Stellulae befinden und die daher wahrscheinlich bei dem langen Kapillarkreislauf der Nierenrinde stärker venöses Blut führen, als die der anderen gewundenen Kanälchen. Auch bei der fettigen Degeneration des Herzmuskels liegen ähnliche Verhältnisse vor. Hier führte nämlich Ribbert (21) den Nachweis, dass die Gefässverteilung in der Herzmuskulatur massgebend ist für die Ausbreitung der Verfettung. An Injektionspräparaten zeigt sich nämlich eine eigentümliche Ungleichmässigkeit, die dadurch hervorgebracht ist, dass von längsverlaufenden Gefässstämmen in regelmässigen Intervallen Queräste abgehen, aus denen sich die Kapillaren parallel den Muskelfasern und dem Hauptgefässstamm entwickeln, ohne aber die Zwischenräume zwischen den Ästen in ganzer Ausdehnung einzunehmen. Je geringer der Blutdruck, um so schlechter werden die dazwischen liegenden Partien mit Blut versorgt sein. Injektionspräparate fettig degenierter Herzen zeigen nun, dass die Fettentartung in ganz bestimmter Beziehung zur Blutgefässfüllung steht. Es ist klar, dass eine derartige ungleichmässige Blutversorgung auch eine ungleichmässige Resistenz der Zellen gegenüber Schädlichkeiten bedingt, und dass in den geschädigten Zellen sich zuerst Fett ablagern wird. Auch die bereits oben citierte Beobachtung Ribberts bei der Fettembolie, die nach den Angaben Colleys (6b) zu schliessen ein nahezu regelmässiges Ereignis ist, wird jetzt leicht verständlich; die Fettembolie brachte eine Ernährungsstörung der Herzmuskelfasern hervor, so dass das sich lösende Fett in ihnen niedergeschlagen und festgehalten wurde. Auch die Thatsache, dass stets die empfindlichsten und am feinsten spezifizierten Zellen zuerst verfetten, ist ohne Schwierigkeit zu erklären; ebenso die Neigung der Intimazellen und der endarteritischen Platten zur Verfettung. Man muss nur nicht den Vorgang in dem etwas teleologischen Sinne auffassen, wie Rosenfeld es will, oder von einer progressiven Ernährungsstörung mit Hansemann sprechen. Man muss sich die Verhältnisse folgendermassen vorstellen. 1. Es giebt eine physiologische Fettinfiltration beim Menschen im Darm, Leber, Nebenniere (vielleicht auch der Niere und dem Hoden), wobei das Fett nur zu bestimmten Zeiten in die Zelle gelangt und weiter verbrannt wird. 2. Die physiologische Fettinfiltration kann zu einer pathologischen werden: a) dadurch, dass infolge geringer, oft morphologisch nicht nachweisbarer Störungen des Zelllebens das infiltrierte Fett nicht verarbeitet werden kann und somit liegen bleibt; b) dadurch, dass infolge Überschwem-

mung des Blutes mit Fett, der Zelle mehr Fett zugeführt wird, als sie verarbeiten kann. 3. Der Vorgang würde in Analogie zu stellen sein mit der Verkalkung und manchen Formen der Pigmentierung. Die geschädigte Zelle schlägt das im Blute und der Lymphe gelöste Fett nieder und speichert es auf, wobei diese Anhäufung von Fett den Zerfall der Zelle beschleunigt. Man könnte diesen Vorgang auch als Fettpräzipitation bezeichnen. Er entspricht am meisten dem alten Begriff der Fettmetamorphose und tritt meist nur bei schwerer, auch morphologisch sichtbarer Alteration der Zelle ein. — Hier würde also nicht Eiweiss in Fett umgewandelt; aber der beginnende Zerfall der Zelle wäre die Ursache der Fettanhäufung. Ob freilich wirklich der Begriff der Fettdegeneration bereits ganz fallen gelassen werden muss, bedarf noch weiterer Untersuchungen. Namentlich wäre zu erwägen, ob nicht bei allen Prozessen, bei denen Spaltpilze eine Rolle spielen, auch lebende organische Substanz in Fett zersetzt werden kann. Unter Benutzung der Rosenfeldschen Versuchsanordnung würde diese Frage auch experimentell entschieden werden können. — Jedenfalls zeigen aber die hier kurz zusammengefassten Untersuchungen und Erfahrungen der neuesten Zeit die Hinfälligkeit der allmählich immer mehr schematisierten Lehre von der Fettinfiltration und -Degeneration und die Notwendigkeit einer gründlichen Revision dieser so lange unerschüttert festgehaltenen Unterscheidung.

---

b) Verkalkung und Steinbildung.

Von

G. Ricker, Rostock.

---

1. Verkalkung.

Litteratur.

1. Ernst, Über Psammome. Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. Bd. 11. 1891.
2. Kaufmann, Lehrbuch der speziellen pathol. Anat. Berl. 1896.
3. Langerhans, Über multiple Fettgewebsnekrose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. Bd. 122. 1890.
4. Leutert, Über die Sublimatintoxikation. Fortschr. d. Med. Bd. 13. 1895.
5. Merttens, Beiträge zur normalen und pathol. Anatomie der menschlichen Placenta. Zeitschr. f. Geburtshülfe u. Gynäkol. Bd. 30. 1894.
6. Semi Meyer, Über die Struktur, das Vorkommen und die Entstehung der Sandkörner. Virchows Arch. f. pathol. Anat. Bd. 143. 1896.
7. Neugebauer, Über ein psammöses Carcinom der weiblichen Brustdrüse. Langenbecks Arch f. klin. Chirurg. Bd. 48. 1894
8. Sultan, Beitrag zur Involution der Thymusdrüse. Virchows Arch. f. pathol. Anat. Bd. 144. 1896.

Die Grundzüge einer allgemeinen Pathologie der Verkalkung, wie wir sie von Virchow und von v. Recklinghausen besitzen, bestehen im wesentlichen auch heute noch zu vollem Recht; was später geleistet worden ist, bewegt sich auf dem einmal geschaffenen, in der folgenden Darstellung wiederzuerkennenden Boden und bedeutet zwar eine nicht unbeträchtliche Bereicherung unserer speziell-pathologischen Kenntnisse, lässt aber neue allgemeine Gesichtspunkte vermissen.

Wenn wir mit dem Kalk in den Psammomen beginnen, so geschieht dies deshalb, weil wir hierfür im Hirnsand ein physiologisches Vorbild besitzen, das in den Grundzügen sehr vieles von dem enthält, was sich unter den verschiedensten pathologischen Verhältnissen der Kalkbildung beobachten lässt.

So umfangreich die Litteratur über die Kalkkörper in den Psammomen ist, so wenig hatten bisher die normalen Sandkörper des Hirns Bearbeitung gefunden. Die Arbeit von Semi Meyer (6) füllt diese Lücke aus und berücksichtigt in zweiter Linie auch die Psammome.

Zunächst stellt Meyer strenge Unterscheidungsmerkmale zwischen den bisher für eng zusammengehörig gehaltenen Sandkörpern der Zirbel und denen der Adergeflechte auf: diese haben eine breitere Schichtung und kugelige oder ovale Gestalt mit einer unverkalkten zelligen Hülle, die dem Sandkörper der Zirbeldrüse stets fehlt. In dieser Hülle sind durch Kernfärbemittel Kerne nachzuweisen.

Die echten Psammome, Geschwülste sehr verschiedenen Baues, aber alle mit den Eigentümlichkeiten des Sitzes auf Hirnhäuten oder Adergeflechten und der Ausstattung mit Hirnsand, besitzen, wie Meyer genauer nach den Litteraturangaben und eigenen Beobachtungen nachweist, ausnahmslos Sandkörper, wie sie für die Adergeflechte charakteristisch sind, niemals solche, wie sie in der Zirbel vorkommen. Mit diesen, den Zirbelkörpern, sind dagegen identisch diejenigen Sandkörner, welche in anderen Geschwülsten (z. B. Psammocarcinomen) gelegentlich beobachtet werden.

Was die Entstehungsweise dieser zwei verschiedenen Arten von Sandkörpern angeht, so möchte Meyer für die in der Zirbeldrüse eine echte Konkretion verantwortlich machen und keine zellige Vorstufe annehmen. Immerhin bedarf dieser Punkt noch genauerer Untersuchungen, als sie bei Meyer hierüber zu finden sind, zumal von mehreren Autoren bestimmte Angaben vorliegen, dass die ebenso aussehenden Sandkörper in gewissen Geschwülsten aus Zellen entstehen.

Für die Bildung von Sandkörpern in den Adergeflechten (und den Psammomen) wird eine Zellenbeteiligung allgemein angenommen, aber in sehr verschiedenem Sinne.

Nach Meyer verläuft der Vorgang folgendermassen:

Den Ausgangspunkt bilden Bindegewebszellen mit peripherisch liegendem Kern, die kugelig geworden sind und stark gequollenes, hyalines Protoplasma aufweisen. In diesem werden Kalkkörnchen abgelagert, während sich von aussen andere Zellen konzentrisch anlegen, um allmählich ebenfalls von innen nach aussen zu verkalken, wobei die Kerne verschwinden, die erwähnte charakteristische Hülle stets aber wahrzunehmen bleibt.

Ausser diesen runden Körpern finden sich in den Plexus (wie oben in der Zirbeldrüse) spiessförmige Kalkkörper, die aus Bindegewebsbündeln in ähnlicher Weise entstehen wie die runden aus Zellen.

Soweit die Hauptergebnisse Meyers.

Was nun noch weiter im besonderen die Entstehung der Kalkkugeln in den Psammomen angeht, so möchte ich hier aus Ernsts (1) der eben be-

sprochenen um mehrere Jahre vorausgegangenen Arbeit einige Angaben nicht unerwähnt lassen.

Zunächst beleuchten sie die Bedeutung des Hyalins als Ortes der Kalkablagerung aufs deutlichste; der Kalk findet sich in einem der beschriebenen Tumoren in hyalinen Bändern an der Aussenseite der Kapillaren, und dann durchgehends in hyalinen Kugeln, die aus in Hyalintropfen verwandelten und mit einander verschmolzenen Zellen entstehen.

Des weiteren beschreibt Ernst auch Kalkablagerung in hyalin metamorphosierten Bindegewebsbündeln seiner Geschwülste.

Ernst hat schon damas die analogen Vorgänge an Adergeflechten studiert und so dem pathologischen Befunde die physiologische Basis gegeben, die wir von Meyer weiter bearbeitet gefunden haben. Es besteht also eine Übereinstimmung der Sandkörperbildung in den Plexus chorioidei und in den Psammomen; in beiden Fällen sind die Sandkörner keine Konkremente, sondern Zellumwandlungsprodukte.

Weiter des genaueren auf die Beziehung zwischen Hyalinbildung und Verkalkung einzugehen, ist hier keine Veranlassung bei dem Mangel sich hierauf beziehender Arbeiten aus der letzten Zeit; es mag gestattet sein, aus der täglichen Erfahrung einige wichtigere Punkte herauszugreifen, die grösstenteils noch eingehenderer Untersuchung bedürfen.

So findet man Verkalkung in Kapillaren mit hyaliner Degeneration der Wand, zumal im Gehirn und der Niere, unter den verschiedensten Umständen, die ihre Aufklärung noch zum Teil zu erwarten haben; so in Myomen, sehr häufig (vielleicht immer) ebenfalls nach voraufgegangener hyaliner Metamorphose; weiter in den sogenannten Osteomen der Pia des Rückenmarkes, die häufig nur verkalkte Bindegewebsbündel nach früherer Hyalinbildung sind; desgleichen im hyalin veränderten Stroma mancher Geschwülste (Strumen, Krebse), in veränderten Gefässen, wie nach einfacher Nekrose, so auch besonders nach hyaliner Degeneration der Intima oder Media ohne oder mit vorausgegangener Wucherung; schliesslich im Fibrin, das ein gewisses Alter erreicht hat und hyalin geworden ist. Ja vielleicht darf man den Satz formulieren, dass überall, wo Hyalin vorliegt, Verkalkung eintreten kann.

Ich habe eben das Stroma von Carcinomen genannt, als einen Ort, an dem gelegentlich Verkalkung vorkommt. Wir besitzen aber auch Beobachtungen über das Vorkommen von Kalk in Carcinomzellen selbst.

Am längsten ist dies bekannt für eine eigenartige, scharf begrenzte Gruppe von papillären Carcinomen des Ovariums, die Psammocarcinome, wie sie von Kolisko vor allem beschrieben worden sind, der auch hier eine hyaline Umwandlung der Geschwulstzellen als Vorstufe nachweisen konnte.

In einer neueren Arbeit von Neugebauer (7) werden wir belehrt, dass es auch ein psammöses Carcinom der Mamma als sehr seltene Tumorform giebt, die wohl charakterisiert ist und von den übrigen Krebsen mit gelegent-

licher und geringer, auf lokalen Gründen beruhender Verkalkung getrennt werden muss.

Makroskopisch war an dem Mammakrebs einer 50jährigen Frau gar nichts aufgefallen, das auf den besonderen Charakter als Psammocacrinom hingewiesen hätte.

Mikroskopisch zeigten sich in den Haufen der Krebszellen runde Körner von kohlensaurem Kalke, der sich in scharf ausgeprägten Ringen um ein homogenes Centrum herumlegte.

Aus der Entstehung dieser Sandkörper aus dem Epithel selbst kann nicht gezweifelt werden, nur ist hier nach des Autors Beschreibung keine hyaline Degeneration, sondern eine einfache Nekrose der Zellen der Verkalkung vorausgegangen. Was von besonderem Interesse ist, auch die Metastasen in den Achseldrüsen wiesen die Kalkkörper auf, und zwar in grösserer Menge, als die Muttergeschwulst.

Die Eigentümlichkeit des Kalkgehaltes auch der Metastasen teilt dieser Tumor mit den meisten der bekannt gewordenen Psammocarcinome des Ovariums. Abgesehen von diesen den weiblichen Geschlechtsorganen angehörenden sind Psammocarcinome an anderen Stellen und beim Manne noch nicht beobachtet.

Ich erwähne noch einige Einzelbeobachtungen über Verkalkung, die sich in verschiedenen Arbeiten zerstreut finden und einen grösseren oder kleineren Teil derselben bilden.

So bestätigt Merttens (8) die frühere Langhanssche Beobachtung, dass in retinierten unreifen Placenten die Kapillarwände häufig stark verkalkt sind, und betont, wie seiner Zeit Langhans, dass dieser Befund scharf zu trennen ist von der physiologischen, in ihrer Stärke schwankenden Kalkablagerung in der reifen Placenta, die das in einer solchen regelmässig vorhandene Fibrin betrifft.

Auf einen wenig bekannten Ort der Kalkablagerung macht Sultan (8) in seiner Arbeit über die Involution des Thymus aufmerksam. Unter den 13 von ihm untersuchten Fällen, die über zwanzig Jahre alte Personen betreffen, erwähnt er sechsmal die Verkalkung als Rückbildungsform der Hassalschen Körperchen, die übrigens bei der Involution zur normalen Zeit nicht vorzukommen scheint.

Einen interessanten Beitrag zur Lehre der von Virchow zuerst beschriebenen und u. a. in Cohnheims Vorlesungen erörterten Kalkmetastase bildet eine Beobachtung Kaufmanns (2), die er in seinem Lehrbuch erwähnt. Bei einer alten Frau mit starker Osteoporose war ein kinderfaustgrosser Lungeninfarkt verkalkt und sandig anzufühlen.

Genauere Berücksichtigung mögen zum Schluss die die Verkalkung betreffenden Teile aus zwei Arbeiten von Langerhans (3) und von Leutert (4) finden.

Bereits im Jahre 1883 hatte Chiari in älteren Herden von Fettgewebsnekrose Kalk gefunden. Langerhans konnte nachweisen, dass dieser Kalk an aus zerfallenen Fettzellen gebildete Fettsäuren gebunden ist.

Dieser fettsaure Kalk bildet schwachglänzende, gelbbräunliche, runde oder eckige Klumpen, Ringe und Schollen, die an Stelle von Fettzellen liegen. Aus so veränderten Fettläppchen bestehen die weissen Herde, die man als „Fettgewebsnekrose" in der näheren und weiteren Umgebung des Pankreas, aber auch im übrigen Fett des Abdomens findet, und von denen Langerhans nachweisen konnte, dass sie während des Lebens entstehen und als Vorstufe eine einfache Zersetzung des Fettes, ohne Kalkablagerung, besitzen.

Leuterts Untersuchungen über die Verkalkung bei Sublimatintoxikation verdienen eine besondere Erwähnung, weil nach seiner Auffassung es sich hierbei nicht um die gewöhnliche Calcifikation handelt, sondern um eine „irreguläre Sekretion" der Nierenepithelien, die den Kalk in ihnen sich anhäufen lässt. Die Verkalkung bei Sublimatvergiftung würde damit aus dem Rahmen der übrigen herausfallen und isoliert als Ausscheidungsverkalkung darstehen.

Leutert stützt sich hierbei auf seine Beobachtung des Kalkgehaltes von kernhaltigen, ihrer Membrana propia aufsitzenden, „wenig veränderten" Epithelien, von denen er überzeugt ist, dass sie zur Zeit der Kalkaufnahmen „noch am Leben" waren.

Immerhin beschreibt er solche Epithelien als stark gequollen und ihr Protoplasma als sich mit Eosin hochrot färbend, also Veränderungen, die teils als hyaline Degeneration von Zellen teils ohne diese Bezeichnung von vielen Autoren als Vorstufe der Verkalkung sehr häufig und ganz ebenso gefunden worden sind, und an Orten (Psammocarcinomen, Psammomen, Adergeflechten), wo von „Sekretion" nicht wohl die Rede sein kann.

Was den zweiten Punkt anlangt, so erwähnt Marchand einmal eine Vergrösserung der Zellen und eine Kernvermehrung während des Grösserwerdens der Kalkpartikel in Carcinomzellen.

Daraus geht mit Sicherheit hervor, dass der „Tod" der Zelle durchaus keine notwendige Vorbedingung der Verkalkung ist, wie denn schon die Cellularpathologie nur von einer „chemischen Veränderung" oder einer „physiologischen Schwächung" (bei den normalen, senilen Verkalkungen) als Bedingungen der Petrifikation spricht. Übrigens können Leuterts Zellen ganz wohl „tot" gewesen sein; wir besitzen kein histologisches Merkmal des „Lebens"

So glaube ich nicht mit Leutert in der Nierenverkalkung bei Sublimatvergiftung etwas besonderes sehen zu müssen und finde vielmehr, dass sie sich vortrefflich an die unter anderen schädigenden Umständen eintretenden anreiht. Leutert führt noch zahlreiche andere Argumente spekulativer Natur zu gunsten seiner Auffassung ins Feld, aber es würde zu weit führen,

sie im einzelnen zu besprechen und sie beruhen zudem auf seiner Sekretionshypothese, die ich nicht teilen kann.

2. Steinbildung.

Litteratur.

1. Ebstein, Die Natur und Behandlung der Harnsteine. Wiesbaden 1884.
2. Ebstein und Nikolaier, Über die experimentelle Erzeugung von Harnsteinen. Wiesbaden 1891.
3. Posner, Studien über Steinbildung. Zeitschrift für klinische Med. 1885. Bd. 9.
4. Derselbe, Studien über Steinbildung. Ibd. 1889. Bd. 16.
5. Studensky, Zur Lehre von der Bildung der Harnsteine. Deutsch. Zeitschrift für Chirurgie. 1877. Bd. 7.

Ein Stein im menschlichen Körper ist gleichzeitig ein Objekt chemisch physikalischer und speziell-pathologischer Forschung. Denn an seinem Aufbau beteiligen sich regelmässig ausser bestimmten Bestandteilen von Körperflüssigkeiten, die in fester Form aus ihnen ausfallen, eiweissartige Stoffe als sein Gerüst, seine „organische Substanz", die auf krankhafte Veränderungen zurückzuführen sind. Dieser Satz darf als das Hauptergebnis der jüngeren Forschungen über die Steinbildung bezeichnet werden.

Die Anwesenheit dieser organischen Substanz in den Harnsteinen, von den Alten geahnt und nach dem Aufschwung der Chemie exakt nachgewiesen, in ihrer ganzen Bedeutung gewürdigt zu haben, ist das Verdienst Ebsteins (1, 2); er hat auch für den innerhalb der Harnorgane ausgeschiedenen, aus Harnsäure bestehenden Sand und Gries dieselbe organische Grundlage in Gestalt einer die Form der kleinen Konkremente besitzenden, weichen, die sogenannten Eiweissreaktionen gebenden Substanz nachgewiesen, die man als konstanten Bestandteil der grösseren Stein kennen gelernt hatte.

Ein solches Substrat hat Ebstein auch im Harnsäureinfarkt der Neugeborenen aufgefunden und seine Entstehung auf degenerative Vorgänge im Epithel der gewundenen Nierenkanälchen zurückgeführt, die ihrerseits wahrscheinlich auf dem schädigenden Einfluss gesteigerter Harnsäureausscheidung beruhen.

Ganz ähnliche, vielleicht identische Vorgänge können sich nach Ebstein auch in der Gichtniere abspielen. Beide Erkrankungen (als eine solche fasst Ebstein auch den Harnsäureinfarkt der Neugeborenen auf) lassen sich nach ihm so von einem gemeinsamen Gesichtspunkt betrachten, von dem aus eine Beziehung beider zur Harnsteinbildung verständlich wird.

Liefert hier die Niere das Gerüst, so sind es in anderen Fällen (z. B. für die Oxalatsteine) Nierenbecken und Blase, vor allem wohl die Epithelien bei leichten katarrhalischen Zuständen und nach einer kolloiden Umwandlung, wie es Ebstein wahrscheinlich macht. Bei den eiterigen Katarrhen tritt

die Steinbildung erst ein bei Harnverhaltung und der sich meist dazu gesellenden alkalischen Harngärung. Die Rolle von Bakterien als eines hier in Betracht kommenden Faktors der Gerüstbildung bedarf noch weiterer Klarstellung, da die Angaben der Autoren sich hierüber widersprechen.

Das Gleiche gilt für die Bedeutung des Blutes, der Samenfäden und der Prostatakonkretionen.

Zur Bildung eines Harnsteines bedarf es eines Kernes. Als solche können Fremdkörper aller Art dienen, sofern gleichzeitig ein katarrhalischer Zustand der Blase von einer gewissen Dauer und Stärke besteht; ohne diese Bedingung wird der Fremdkörper nur inkrustriert, oder es sind kleine Harnsteine mit einer organischen Grundlage, die vermutlich als Kerne von grösseren dienen.

Um solche Kerne liegt die organische Substanz entweder in Form von konzentrischen Schichten, oder ohne Schichtuug in Kugeln; oder es giebt Kombinationen dieser beiden Anordnungsarten; in jenen Schichten und diesen Kugeln und den dazwischen angehäuften organischen Teilen findet sich die krystallinische, aber nicht in bestimmten typischen Formen krystallisierte steinbildende Substanz, deren Charakter von ihren Löslichkeitsverhältnissen und dem Gesamtstoffwechsel des Individuums bestimmt wird. Nur in gewissen, namentlich grossen Harnsäuresteinen wird diese enge Verbindung von organischer und steinbildender Substanz in grösserem oder kleinerem Umfang durchbrochen von „wirrkrystallinischen" Partien aus Harnsäure, die kein so deutliches organisches Gerüst haben, sondern deren einzelne Körner durch eine eiweissartige Substanz mehr nur verbunden sind.

So weit das Wesentliche von Ebsteins Ausführungen. Wir haben erwähnt, dass Ebstein geneigt ist, eine Anzahl der Harnsäuresteine der Kinder mit dem Harnsäureinfarkt der Neugeborenen, und ebenso der Erwachsenen mit der Gicht in Zusammenhang zu bringen. So ansprechend diese Auffassung ist, so ist sie doch immerhin noch, namentlich was Lithiasis und Arthritis urica angeht, vielen Einwänden ausgesetzt; hier eröffnet sich ein weites Feld für künftige Untersuchungen, die vielleicht das Gebiet der harnsauren Diathese nach dieser Richtung hin zu erweitern hätten.

Ebenso steht es mit der von Ebstein wahrscheinlich gemachten oxalsauren Diathese als Grundlage der Oxalsteinbildung und mit unseren noch geringen Kenntnissen über die seltene Cystinsteinbildung, die als ein auf ausgesprochener Familiendisposition beruhendes Leiden besonders merkwürdig ist.

Die Phosphatsteine berühren vielleicht ein grösseres Gebiet der allgemeinen Pathologie, das der Verkalkung, wenn der Nachweis des genaueren geführt sein wird, dass die unter so verschiedenen Umständen nach vorausgegangener Nekrose verkalkenden Nierenepithelien die durch klinische Erfahrungen wahrscheinlich gesuchte Bedeutung für die Entstehung solcher Steine besitzen können. Die überwiegende Mehrzahl der Phosphatsteine ent-

wickelt sich freilich bei Katarrhen der Blase unter Umständen, auf die bereits oben hingewiesen wurde.

Über Fremdkörper und ihre Rolle als Steine besitzen wir eine Arbeit von Studensky (5), der auf experimentellem Wege bei Hunden um verschiedenartige Fremdkörper Inkrustationen aus Harnsäure und ihren Salzen und aus Oxalsäure, einmal auch einen echten grossen Harnstein herstellte und es wahrscheinlich zu machen versucht, dass die unvollständige Verbrennung der Eiweisskörper infolge Sauerstoffmangels bei Allgemeinstörungen für die Entstehung dieser beiden Steinarten verantwortlich ist. Phosphorsauren Kalk als Belag der Fremdkörper erhielt er auch ohne Blasenkatarrh bei vermehrter Kalkzufuhr, während Tripelphosphat nur in alkalischem Harn sich auf der Oberfläche abschied.

Der schwierigeren Aufgabe, ohne Einführung von Fremdkörpern Harnsteine zu erzeugen, sind Ebstein und Nicolaier (2) nähergetreten. Es ist ihnen gelungen, durch Fütterung mit dem schwer löslichen Oxamid besonders bei Hunden Oxamidsteine hervorzurufen, deren Entstehung und Bau mit den oben skizzierten Verhältnissen der Steinbildung beim Menschen im wesentlichen übereinstimmen. Das histiologische Verhalten der Nieren wies mit Sicherheit darauf hin, dass das Oxamid auf ihre Epithelien einen nekrotisierenden Einfluss ausübt, dem solche Steine ihr organisches Gerüst verdanken.

Posner (3) hat die organische Substanz der Gallensteine als dem Gerüst der Harnsteine gleichartig und gleichwertig nachgewiesen. Während aber bei diesem die krystallinische Substanz und das organische Material in engster Verbindung stehen und die Krystallform daher atypisch ist, sind die Cholesterintafeln der Gallensteine regelrecht ausgebildet und in einer weniger innigen Vereinigung mit der Gerüstsubstanz.

Auch in anderen Punkten (abgesehen natürlich von der chemischen Seite) bestehen Differenzen in Bau und Bildung der beiden Steingruppen.

So lässt sich bei den Gallensteinen neben dem Kern deutlich ein Körper und eine Rinde unterscheiden. Der Kern besteht aus zwei verschiedenen Teilen, aus Gallenpigment und den darin eingebetteten Cholesterinkrystallen, die meist um Körner oder Streifen von jenen radiär angeordnet sind. Der Körper der Steine besitzt eine konzentrische Schichtung und — im Gegensatz zu den Harnsteinen —, gleichzeitig eine radiäre Streifung, die er beide der Anordnung seines Gerüstes verdankt; dieses ist von Pigmentlinien durchzogen und enthält die sternförmig gelagerten Cholesterinkrystalle, ohne dass diese sich an die Breite der einzelnen Schichten gebunden halten.

In der Rinde schliesslich überwiegt entweder das Cholesterin oder der Kalk, beide Bestandteile sind hier in ähnlicher Anordnung wie im Körper.

Wenn wir von der mehr selbständigen Stellung des Cholesterins gegenüber der als petrifiziert aufzufassenden Grundsubstanz absehen, so ist doch im wesentlichen die Übereinstimmung mit den Harnsteinen derart, dass in

Bezug auf die Entstehung der Gallensteine die an der Niere und Blase gewonnenen Resultate im grossen und ganzen auf die weniger gut gekannte Pathologie der Galle und Gallenbildung übertragen werden dürfen. Naunyn, der in seiner „Klinik der Gallensteinkrankheiten" die Bedeutung des organischen Gerüstes betont, führt daher seine Entstehung einmal auf zerfallende Epithelien, und zweitens auch auf eiweisshaltige Schleimhautsekrete bei Katarrhen der Gallenwege zurück.

In einer späteren Arbeit hat Posner versucht, die Corpora amylacea den echten Steinen anzureihen. Er findet in ihnen eine konzentrisch geschichtete, aus Epithelzerfallsprodukten bestehende Grundsubstanz, die ein Bestandteil des Prostatasaftes, vermutlich dessen Lecithin, ebenso durchdringt, wie etwa das Cholesterin in den Gallensteinen deren Gerüst; nur dass das Cholesterin besser krystallisiert als das Lecithin. Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass Stilling die Prostatakörper als hyalin und später amyloid umgewandelte Epithelien ansieht und somit eine einheitliche Auffassung vertritt, die zur Zeit noch unvermittelt neben der Posnerschen steht[1]).

Auch die Tonsillen- und Speichelsteine sind ebensowenig einfache Niederschläge wie die Harn- und Gallensteine, sondern jene entstehen durch Kalkablagerung in Tonsillarpfröpfen, die ihrerseits eine mannigfache Zusammensetzung aus Epithelien, Eiterkörperchen, Bakterien und dergleichen haben können, oder in demselben Zusammenhang mit einem organischen Substrat, der den Harn- und Gallensteinen zukommt.

---

[1]) Anmerkung des Herausgebers. Vergl. über diese Frage: Ergebnisse. Jahrg. I. Abt. II. S. 192—200.

2. Progressive Störungen.

a) Neubildungen.

α) Lymphosarkom (Lymphosarkomatose, Pseudoleukämie, Myelom, Chlorom).

Von

R. Paltauf, Wien.

Litteratur.

1. M. Anker, Über das Vorkommen intermittierenden Fiebers b. chron. Krankheiten. Inaug.-Diss. Strassburg 1890.
2. S. Askanazy, Tuberkulöse Lymphome unter dem Bilde febriler Pseudoleukämie verlaufend. Zieglers Beitr. Bd. III. 1888.
3. Beck, Ein Beitrag zur Geschwulstlehre. Zeitschr. f. Heilk. Prag 1884.
4. Th. Billroth, Langenbecks Arch. Bd. X. S. 182.
5. Derselbe, Wien. med. Wochenschr. 1871. Nr. 44.
6. Derselbe, Allgem. chirurg. Pathol. und Therapie. Bearb. v. Winiwarter. 10. Auflage. 1882. S. 857.
7. Birch-Hirschfeld, Lehrb. d. pathol. Anat. II. T.
8. Brauneck, Über einen Fall multipler Lymphombildung (Hodgkin'sche Krankheit). Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1889. Bd. 44. S. 297.
9. Buch, Ein Fall v. prim. multipl. Sarkom d. Knochenmarks etc. Inaug.-Diss. Halle 1873.
10. Burian und Schur, Verdauungshyperleukocytose und Verdauung. Wien. klin. Wochenschrift. 1897. S. 137.
11. Behring und Wicherkiewicz, Ein Fall von metastasierendem Chlorosarkom. Berl. klin. Wochenschr. 1882. S. 509.
12. H. Chiari, Über Lymphosarkome des Rachens. Wien. klin. Wochenschr. 1895. S. 39.
13. Derselbe, Zur Kenntnis des Chloroms. Zeitschr. f. Heilk. 1883. Bd. IV. S. 177.
14. Claus, Über d. maligne Lymphom (sog. Pseudoleukämie) mit besond. Berücksichtigung auf die Komplikation mit Tuberkulose. Inaug.-Diss. Marburg 1888.
15. Cohnheim, Virchows Arch. Bd. 33. S. 451.
16. Derselbe, Vorlesungen über allgem. Pathol. 1877. Bd. 1. S. 652.

17. Derselbe, 1882. Bd. 1. S. 783.
18. Derselbe, Vorlesungen. Bd. 1. 2. Aufl. S. 719.
19. Cordua, Beiträge zur Kenntnis der tuberk. und lymphomatösen Veränderungen der Lymphknoten. Arbeiten a. d. pathol. Institute in Göttingen 1893.
20. Jean Crocq fils, Étude sur l'Adénie ou Pseudoleucémie (Maladie de Hodgkin). Bruxelles 1891.
21. Czerny, Ein Fall von malignem Lymphom bei einem 3½ j. Kinde; Prager med. Wochenschr. 1891 Nr. 7.
22. P. Delbet, Production d'un lymphadénome ganglionnaire généralisé chez un chien. Compt. rend de l'acad. des sc. 1895. Ref. Cbl. f. inn. Med. 1895. S. 1086.
23. Dietrich. Über die Beziehungen der malignen Lymphome zur Tuberkulose. Beitr. zur klin. Chirurg. Bd. 16. S. 382.
24. G. Dock, Chloroma and its Relation to Leukaemia. Americ. Journ. of the med. sc. 1893.
25. Dreschfeld, Ein Beitrag zur Lehre vom Lymphosarkom. Deutsche med. Wochenschr. 1891. S. 42.
26. Eberth, Ein Fall von Adénie. Virchows Arch. Bd. 49. S. 63.
27. W. Ebstein, Über die akute Leukämie und Pseudoleukämie d. Arch. f. klin. Med. Bd. 44. S. 343.
28. Ebstein, Das chron. Rückfallsfieber. Berl. klin. Wochenschr. 1887. Nr. 31.
29. Eisenmenger, Über Lymphosarkomatose des Pharynx und des weichen Gaumens. Wien. klin. Wochenschr. 1893. S. 146.
30. v. Eiselsberg, Zur Behandlung von erworbenen Schädelknochendefekten. Arch. für klin. Chirurg. Bd. 56.
31. Eliasberg, Beitr. z. pathol. Anat. d. Bubonen. Ref. in Baumg. Jahresber. 1894. S. 309.
32. S. Flexner, Multiple Lymphosarcomata, with a report of two cases. J. Hopkins Hospital. Rep. Vol. III. 1893. p. 158.
33. Gade, Nord. med. Arkiv XVI. 1884 u. Comptes rendus XVI. Nr. 22.
34. Gelmuyden, Das Verhalten des Knochenmarks in Krankheiten. Virchows Arch. Bd. 105. S. 136.
35. Glockner, Zur Kasuistik der Anaemia splenica. Münch. med. Abhandl. 2. Reihe. 1895.
36. Göppert, Ein Beitrag zur Lehre der Lymphosarkomatose. Virchows Arch. Bd. 144. Suppl. H. 1.
37. Grawitz, Maligne Osteomyelitis und sarkomatöse Erkrankungen des Knochensystems als Befunde bei perniciöser Anämie. Virchows Arch. Bd. 76. S. 353.
38. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1890. S. 458 u. 506.
39. Härting und Hesse, Der Lungenkrebs, die Bergkrankheit in den Schneeberger Gruben. Vierteljahrschr. f. gerichtl. Med. Bd. XXX. S. 296 u. Bd. XXXI. S. 102 u. 313.
40. Hammer, Primäre sarkomatöse Ostitis mit chron. Rückfallsfieber. Virchows Arch. Bd. 137. S. 280.
41. Hampeln, Intermittirendes Fieber im Verlaufe von Magencarcinom. Zeitschr. f. klin. Med. 1888. Bd. 14. S. 519.
42. O. Hansen, Ein Fall v. chron. Rückfallsfieber. Berl. klin. Wochenschr. 1889. S. 692.
43. De la Hansse, Zur Kasuistik der Anaemia splenica. Inaug.-Diss. München 1890.
44. C. Höring, Ein Beitrag zur Kenntnis d. Chloroms. Arbeiten v. d. pathol. Institut zu Tübingen 1891. Bd. I. S. 180.
45. K. Huber, Studien über das sogenannte Chlorom. Arch für Heilkunde Bd. XIX. 1878. S. 129.
46. Kahler, Zur Symptomatologie d. multiplen Myeloms. Prag. med. Wochenschr. 1889.
47. Kanter, Über das Vorkommen von eosinophilen Zellen im malignen Lymphom und bei einigen anderen Lymphdrüsenerkrankungen. Centralbl. für allgem. Pathol. und pathol. Anatomie 1894.
48. A. Kast, Über Rückfallsfieber bei multipler Sarkombildung etc. . . Jahrb. d. Hamburger Staatskrankenanstalt. 1889.

49. E. Kaufmann, Lehrbuch d. speziellen pathol. Anat. Berl. 1896.
50. E. Klebs, Allgem. Pathol. Bd. II. S. 671, 676.
51. G. Kobler, Über typisches Fieber bei malignen Neubildungen des Unterleibes. Wien. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 23, 24.
52. A. Köhler, Lymphat. Leukämie, malignes Lymphosarkom od. einf. entzündl. multiple Drüsenschwellung? Freie Vereinigung d. Chirurg. Berl. 12. X. 1891. — Berl. klin. Wochenschrift 1892. S. 317.
53. H. Koschier, Ein Fall von Lymphosarkomatose des Rachens u. des Kehlkopfs. Wien. klin Wochenschr 1893. S. 688.
54. Kundrat, Über Lympho-Sarkomatosis. Wien. klin. Wochenschr. 1893. Nr. 13.
55. Derselbe, Über Perforation des Schädels durch entzündliche Prozesse. Vortr. i. d. k. k. Gesellsch. d. Ärzte in Wien. 9. I. 1890.
56. Th. Langhans, Das maligne Lymphosarkom (Pseudoleukämie). Virchows Archiv Bd 54. S. 509.
57. G. Lazarus, Multiple Sarkome m. perniciöser Anämie und gleichzeitiger Leukämie. Inaug.-Diss. Berl. 1890.
58. Litten, Perniciöse Anämie od. medullare Form d. Pseudoleukämie. Berl. klin. Wochenschrift. 1877. S. 51.
59. Maffucci, Contribuzione alla dottrina infettiva dei tumori. Ref. Baumg. Jahresbericht 1888. S. 90.
60. Majocchi e Picchini, Osservazione cliniche e ricerche micopatologiche intorno alla patogenesi della malattia di Hodgkin — Ref. Baumg. Jahresber. 1886. S. 112.
61. Mannaberg, Ein neuer Befund im leukämischen Blute. Kongr. f. interne Medizin. 1896.
62. Markwald, Ein Fall von multiplem intravaskulärem Endotheliom in den gesamten Knochen d. Skeletts. Virchows Arch. Bd. 141. S. 128.
63. C. Meyer, Zur Geschichte d. Pseudoleukämie. Inaug.-Diss. Göttingen 1889.
64. Mosler, Über Pseudoleukämie als Vorstadium sehr rasch verlaufender Leukämie. Virchows Arch. Bd. 114.
65. Nothnagel, Über eine eigentümliche perniciöse Knochenerkrankung (Lymphadenia ossea). Festschrift z. Ehren Rud. Virchows (internationale Beiträge zur wissenschaftl. Med. Bd. II).
66. J. Orth, Lehrb. d. spez. pathol. Anat. Bd. I. 1887. S. 73.
67. Pel, Zur Symptomatologie d. sog. Pseudoleukämie. Berl. klin. Wochenschr. 1885. Nr. 1. u. Berl. klin. Wochenschr. 1887. Nr. 35.
68. Palma, Ein Fall von Sarkomatosis nach primärem Thymussarkom, verlaufend unter dem Bilde einer lymphatischen Leukämie. Deutsch. med. Wochenschr. 1892. S. 784.
69. Perls, Lehrb. d. allgem. Pathol. 1886. II. S. 372.
70. Pick, Primäres Sarkom d. Dünndarms. Prag. med. Wochenschr. 1884. Nr. 10.
71. Puritz, Über Sarkom mit sogen. chron. Rückfallfieber. Virchows Arch. 1891.
72. v. Recklinghausen, Über Chlorome. Tagblatt d. Versammlung deutscher Naturf. und Ärzte in Strassburg 1885. S. 421.
73. Reich, Über einen aus gliomatösen und tuberkulösen Bestandteilen zusammengesetzten Hirntumor. Arbeiten a. d. pathol. Institut in Göttingen 1893. S. 167.
74. Ribbert, Lehrbuch der pathol. Histologie 1896.
75. Ricker, Über die Beziehungen zw. Lymphosarkom und Tuberkulose. Archiv für klin. Chirurg. Bd. 50. S. 573.
76. Rindfleisch, Lehrb. d. pathol. Gewebelehre 1886. S. 260.
77. Fr. Roemer, Die chemische Reizbarkeit tier. Zellen. Virchows Archiv Bd. 128. 1892. S. 98.
78. Rosenstein, Erkrankungen d. Nebenniere. I. zur sogen. Pseudoleukämie. Virchows Arch. Bd. 84. S. 315.
79. E. Romberg, Zur Kenntnis der Arsenikwirkung auf das Lymphosarkom. Deutsche med. Wochenschr. 1892. S. 419.

80 Roth, Lymphatische Wucherungen nach Diphtheritis. Virchows Arch. Bd. 54. S. 254.
81. Roux und Launois, Sur un cas d'adénie infectieuse due au staphylocoque pyog. aur. Rev. d. méd. 1890.
82. Runeberg, Fall von medullärer Pseudoleukämie. Deutsch. Archiv für klin. Medizin. Bd. XXXIII. 1883.
83. Rustitzky, Multiples Myelom. Deutsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 3. S. 162.
84 De Ruyter, Kongenit. Lymphosarkom d. Leber etc. - Arbeiten aus der chirurg. Univ.-Klinik. Berlin 1890. Ref. deutsch. med. Wochenschr. 1890. S. 297.
85. Sabazès, Société d'anatomie et physiol. de Bordeaux sess. 8. II. 1892.
86. Schmaus, Grundriss d. pathol. Anatomie 1896. S. 163.
87. R. Schulz, Klinisch-anatomische Betrachtungen über das Desmoidcarcinom. Arch. d. Heilk. 1874. Bd. XV. S. 193.
88. Spitschka, Beitr. z. Ätiologie d. Schankerbubo. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. XXVIII. 1894. S. 25. Ref. in Baumg. Jahresber. 1894. S. 309.
89 Tangl und Brentano, Zur Ätiologie der Pseudoleukämie. Deutsche med. Wochenschrift. 1891. Nr. 17.
90. Thoma, Lehrb. d. allgem. pathol. Anat. 1894. S. 703.
91. Tilger, Über primäres Magensarkom. Virchows Arch. Bd. 113.
92. Troje, Über Leukämie und Pseudoleukämie. Berl. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 12.
93. Török, Lymphosarkom d. Magens. Deutsche med. Wochenschr. 1892. S. 755.
94. Vedrelli, Sull' etiologia della pseudoleukemia e della leukemia. Ref. Centralbl. für inn. Med 1895 S. 24.
95 Vehsemeyer, Studien über die Leukämie. Münch. med. Wochenschr. 1893. S. 564.
96 R. Virchow, Die krankhaften Geschwülste. Bd. II. S. 728.
97. Völckers, Über Sarkom m. rekurrierend. Fieberverlauf. Berl. klin. Wochenschrift. 1889. S. 796.
98. Wagner und Hesse, Das Vorkommen v. primärem Lungenkrebs bei den Bergleuten in Schneeberg Arch. d Heilk. Bd. XIX. S. 160.
99. L. Waldstein, Ein Fall von progressiver Anämie und darauffolgender Leukocythämie mit Knochenerkrankung und einem sog. Chlorom (Chlorolymphom). Virchows Arch. Bd. 91. S 12.
100. A. Weichselbaum, Grundriss der pathol. Histologie. Wien.
101. Weigert, Tagblatt der 57. Versamml. deutscher Naturforscher u. Ärzte in Magdeburg. 1884. S. 203.
102. Weisshaupt, Über das Verhältnis von Pseudoleukämie zur Tuberkulose. Arbeiten aus dem pathol. Institut Tübingen. I. H. 1891.
103. Westphal, Über einen in akute Leukämie übergehenden Fall v. Pseudoleukämie. Inaug.-Diss. Greifswalde 1888.
104. Derselbe, Beiträge zur Kenntnis der Pseudoleukämie. Deutsch. Archiv für klinische Med. Bd. 51. S. 88.
105. Wieland, Über primäre multiple Sarkome des Rachens. Inaug.-Diss. Basel 1893.
106. Wiltschur, Zur Pathologie der progress. pernic. Anämie. Deutsch. med. Wochenschrift 1893. S. 715.
107. A. Winiwarter, Arch. f. klin. Chirurg. Bd. XVIII. S. 89.
108 Wunderlich, Progressive multiple Drüsenhypertrophie. Arch. für physiol. Heilkunde 1858 S. 123.
109. Derselbe, Pseudoleukämie, Hodgkin'sche Krankheit.... Arch. d. Heilk. 1866. S. 531.
110. Zahn, Über das multiple Myelom u. seine Stellung im onkolog. System etc. Deutsch. Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. 22.
111. P. Ziegler, Allgem. pathol. Anat. Ed. VII. S. 317.

Lubarsch resumiert am Schlusse seines „die Geschwülste" einleitenden Abschnittes dieses Werkes (1894, Allgemeine pathologische Morphologie S. 304) folgendermassen: Unter autonomen Neubildungen hat man nach dem jetzigen Stande unserer Wissenschaft Gewebswucherungen zu verstehen, die oft ohne nachweisbaren Anlass entstanden, zwar in Bezug auf die Gewebsstruktur mehr oder weniger mit dem Mutterboden übereinstimmen, in Bezug auf die Körperform dagegen atypisch sind oder doch wenigstens durch den anatomischen Bau ihre Funktion nicht dem Gesamtkörper zugute kommen lassen können. 2. Die Einteilung dieser Neubildung geschieht am besten unter Berücksichtigung histogenetischer und physiologischer Grundsätze. 3. Es erscheint zur Zeit unmöglich, einen einheitlichen Erklärungsversuch für die Geschwulstentwickelung aufzustellen.

Es dürfte nicht schwer fallen, nach diesen Eigenschaften auch die unter „Lymphosarkom" subsumierten Neubildungen den „autonomen Neubildungen" zuzurechnen, denn ohne nachweisbare Ursache entstanden, mehr weniger mit dem Mutterboden (lymphatischem Gewebe) übereinstimmend, sind sie atypische Neubildungen der Lymphdrüsensubstanz oder überhaupt lymphatischen Gewebes, welche ihrer Funktion für den Gesamtorganismus nicht nachkommen können. Trotzdem hat Lubarsch diese Geschwulstform in seine Abhandlung nicht einbezogen, sondern ihr eine getrennte Stellung zugewiesen; an einer anderen Stelle äussert er sich darüber in folgender Weise. (1. Jahrg. Bd. II, S. 385) . . . . . „weil die Lymphosarkome nach meiner Überzeugung von den eigentlichen autonomen Neubildungen zu trennen, und infektiösen oder bakteriell-toxischen Ursprungs sind". Lubarsch steht mit dieser Anschauung in Übereinstimmung mit einer Anzahl von massgebenden Autoren, welche ebenfalls das Lymposarkom getrennt von den Neubildungen (sensu strictiore) abhandeln, und an die Granulations- oder Infektionsgeschwülste anschliessen.

Wenn wir uns aber fragen, ob wir über direkte und positive Anhaltspunkte verfügen, welche diese Lostrennung des Lymphosarkoms von den autonomen Neubildungen fordern, so müssen wir gestehen, dass solche bisher fehlen; dafür giebt es eine Anzahl anatomischer und klinischer Erscheinungen, welche eine Trennung verlangen und uns die Ansicht aufgedrängt haben, dass die Lymphosarkome von den echten Sarkomen zu scheiden sind. So hebt z. B. Lubarsch mit Geschick das eigentümlich typische Bild des chronischen Rückfallfiebers hervor, welches bei Lymphosarkom beobachtet wird, und durch die Wirkung eines spezifischen Agens seine Erklärung fände, dass also eventuell die Fieberbewegungen mit der Verschleppung noch unbekannter Organismen oder mit der Anhäufung ihrer Stoffwechselprodukte zusammenhängen. Auch für die Fälle von Lymphosarkom mit Leukocytose oder mit Anämie würde sich eine Analogie an den infektiösen

oder toxischen Blutveränderungen finden. Die folgende Darstellung, deren Leitfaden die Stellung des Lymphosarkoms bildet, wird auf diese und andere trennende, aber auch verbindende Eigenschaften und Erscheinungen zurückkommen. Dabei erscheint es aber dringend notwendig, sowohl der historischen Entwickelung des Begriffes „Lymphosarkom", seiner Auffassung bei verschiedenen Autoren nachzugehen als auch seine dermalige Ausdehnung zu begrenzen.

Am Ende seiner, den lymphatischen Geschwülsten gewidmeten 21. Vorlesung, kommt Virchow (96) darauf „gewisse grössere Formen der lymphatischen Geschwülste abzuhandeln, welche die älteren Schriftsteller geradezu als Skrofeln oder Strumen zu bezeichnen pflegten, für welche in neuerer Zeit jedoch der Name des skrofulösen oder Drüsensarkoms in Gebrauch gekommen ist. Da indes auch wirkliche Sarkome in den Lymphdrüsen vorkommen, so ziehe ich es vor, die hierher gehörigen Geschwülste als Lymphosarkome (Sarcoma lymphomatodes s. lymphaticum) zu bezeichnen". Sie stellen sich unter dem Bilde blosser Hypertrophie oder besser Hyperplasie der Drüsen dar; ja, sie sind zunächst von den einfachen Hyperplasien nicht zu unterscheiden; eine Neigung zur häufigen Umbildung, wie sie den skrofulösen Drüsen zukommt, fehlt dem Lymphosarkom fast ganz; mögen auch fettige Metamorphosen, fährt Virchow fort, nicht ganz ausgeschlossen sein, so erreichen sie doch keine bemerkenswerte Ausdehnung, ebenso fehlen Ulcerationen; charakteristisch ist vielmehr die Persistenz der Elemente und das progressive, zuweilen höchst akute Wachstum der Geschwulst; darin nähert sich die Bildung den leukämischen. Virchow trifft ferner die seit damals gebräuchliche Unterscheidung in weiche und harte Formen, zwischen denen es auch mancherlei Übergänge gebe, bemerkt das Vorkommen grösserer Zellen, vielkerniger Elemente, in seltenen Fällen auch wahrer Riesenzellen. Von diesen grosszelligen Formen sagt er, dass sie zu den einfachen Lymphomen in einem ähnlichen Verhältnisse stehen, wie die Sarkome zu den Fibromen, Myxomen etc., um so mehr passe daher der Name des Lymphosarkoms, wobei er erinnert, dass manche der vielzelligen (markigen Formen so sehr in ihrer Einrichtung den Krebsen nähern, dass er einzelne dem Sarcoma carcinomatodes angereiht hat. Daran schliesst Virchow die Besprechung der Heteroplasie der Wucherung und beschreibt die häufigsten Typen der vom Halse, dem Mediastinum (mediastinalen, bronchialen Drüsen und von der Thymus) ausgehenden Lymphosarkome und ihre Generalisation. Im Anhang an die Veränderungen der Milz spricht sich Virchow dahin aus, dass offenbar ein gewisser Teil der von Hodgkin und von Wilks beschriebenen Erkrankungen den Lymphosarkomen zugehören und citiert bei den Veränderungen der Leber und der Lungen die von Wunderlich, Lambl, Wilks beschriebenen Fälle, für welche die Bezeichnungen „Anaemia lymphatica" (Wilks), „progressive multiple Drüsenhypertrophie" (Wunder-

lich [108]), Hodgkins disease (Wilks) gebraucht worden waren, ohne sich näher auf diese Krankheitsbilder einzulassen.

Hiermit wurde ein in seinen Symptomen und im Verlauf ziemlich charakteristisches, wenn auch noch nicht genau begrenztes Krankheitsbild, welches durch das Ergriffensein eines ganzen Systems sich als eine Allgemeinerkrankung repräsentierte, mit gewiss differenten, zunächst mehr lokalen Gewebsproduktionen und Tumoren allerdings desselben lymphatischen Systems zusammengelegt; diese Vereinigung konnte jedoch, wie sie bereits anfänglich nicht ganz klar ausgesprochen war, auch später mit der Kenntnis neuer Fälle nicht aufrecht erhalten werden, im Gegenteil, das klinische Bild führte wieder zur Einführung klinischer Krankheitsbezeichnungen. So wurde diese, damals im Bekanntwerden begriffene, von Wunderlich folgendermassen charakterisierte Erkrankung „allmählich sich ausbildende, zunehmende, höchst zahlreiche, zum Teil kolossal werdende Intumescenz der äusseren und inneren Lymphdrüsen, begleitet von Anämie, aber ohne notwendige Zunahme der weissen Blutkörperchen", von Cohnheim (15) wegen der Ähnlichkeit mit der Leukämie als „Pseudoleukämie" (dem sich auch Wunderlich (109) anschloss), von Trousseau als „Adenie" bezeichnet.

Aber auch das anatomische Verhalten und die Entwickelung der lokalen Lymphdrüsentumoren machte die Aufstellung verschiedener Formen notwendig, worauf Billroth aufmerksam machte.

Billroth (4) gebrauchte in einer älteren Publikation die Ausdrücke „medullares Lymphom" und „Lymphosarkom" als gleichwertig, später (5) führte er bleibend die Beziehung „maligne Lymphome" für die rasch wachsenden, rein hyperplastischen, wenn auch generalisierenden Lymphadenome ein (als identisch mit Lückes Lymphosarkom, Cohnheims Pseudoleukämie) und wollte den Ausdruck „Lymphosarkom" ganz vermieden haben; der Ausdruck habe nur Verwirrung gebracht, indem er das einemal morphologisch für Sarkome, deren Struktur dem Typus des Lymphdrüsengewebes analog ist, gebraucht wird, das anderemal genetisch für alle möglichen primären Geschwülste der Lymphdrüsen, gleichgültig welcher Struktur, insoferne ihr klinischer Verlauf demjenigen der Sarkome entspricht, also auch u. a. für die von Billroth sogenannten „malignen Lymphome" verwendet wird. Billroth (6) möchte die Geschwülste mit Sarkomstruktur als Sarkome der Lymphdrüsen bezeichnet wissen, während der Ausdruck „Lymphom" bezogen werde auf die Hyperplasien des Lymphdrüsengewebes, sei es, dass dieselben zur blossen Hypertrophie, sei es, dass sie zur Vergrösserung und zum unbeschränkten Wachstum derselben geführt haben. Ausser bei seinen Schülern, so namentlich Winiwarter, fand sein Vorschlag keinen Anhang; man bezeichnete mit metastatischem Lymphom, medullarem Lymphom, Lymphosarkom, malignem Lymphosarkom ohne Wahl die von den Lymphdrüsen ausgehenden primären, raschwachsenden Geschwülste mit und ohne Metastasenbildung. Es wurden verschiedene Versuche gemacht

eine geordnete Nomenklatur einzuführen. Im folgenden sind die Anschauungen der einzelnen Autoren bis etwa zum Jahre 1892 wiedergegeben.

Langhans (56) trennt das lokale Drüsensarkom (im älteren Sinne) vom malignem Lymphosarkom, unter welchem er die von anderen malignes oder metastasierendes Lymph(aden)om genannte Affektion versteht, wobei er versucht, die weiche Form von der harten zu trennen; die erstere stellt er der Leukämie näher, letztere zeigt grössere Verschiedenheiten von derselben, sowohl im Verlauf als auch im anatomischen Verhalten, so namentlich die derbe fibröse, fast faserknorpelige Konsistenz; sie besteht mikroskopisch in einer Hyperplasie der Milzfollikel und Lymphdrüsen mit vorwiegender Beteiligung des Retikulums und wirklicher Bildung von Bindegewebe.

Winiwarter (107) trennt die Lymphosarkome von den pseudoleukämischen Formen und andererseits von den unter „Lymphom" zusammengefassten hyperplastischen Formen im Sinne Billroths; er unterscheidet die hyperplastische Form — das Lymphom, von der heteroplastischen — dem Lymphosarkom. Ersterer rechnet er die einfache Drüsenhyperplasie Virchows, das skrofulöse Lymphom, die leukämischen Lymphdrüsentumoren (mit der leukämischen Blutveränderung), das maligne Lymphom = Pseudoleukämie = metastatisches Lymphom = malignes Lymphosarkom (Langhans) zu, im Wesen charakterisiert dadurch, dass die Kapsel von der Wucherung nicht durchbrochen wird, die Geschwulstmasse nicht in das Nachbargewebe infiltriert; dabei jedoch die nachbarlichen Drüsen, schliesslich auch die entfernten intumescieren und Metastasenbildungen in den inneren Organen auftreten; davon giebt es harte und weiche Formen, die ineinander übergehen, Stadien des Prozesses darstellen, indem häufig genug die grossen Drüsenpackete der harten Form angehören, während die erst intumescierenden kleinen Drüsen medullar weich sind.

Die heteroplastische Form, das Lymphosarkom, stellt die primäre Sarkomentwickelung in der Lymphdrüse dar, wobei die Geschwulst von allem Anfange an aus dem Rahmen des Lymphdrüsentypus heraustritt und sich als etwas vollkommen selbständiges, als Sarkom weiter entwickelt. Winiwarter giebt zu, dass vielleicht nicht immer eine strenge Sonderung durchzuführen ist.

Dieser Vorschlag Winiwárters in der Nomenklatur fand keinen Anklang, z. T. mit Recht, da er, wie Orth (66) richtig und logisch hervorhebt, die echten Sarkome der Lymphdrüsen den Sarkomen anderer Organe oder Gewebe als etwas besonders gegenüberstellt, was doch nicht der Fall ist.

Ausserdem ist doch der Thatsache, dass es eine maligne sarkomatöse Geschwulst giebt, welche in ihrem Aufbau dem lymphoiden Gewebe höchst nahe steht, in dem Schema nicht Rechnung getragen. Allerdings bezeichnet Winiwarter die durch die markschwammartige Beschaffenheit bereits

charakterisierten in die Nachbarschaft wuchernden Geschwülste, die aus Rundzellen zusammengesetzt sind, welche sich von den Lymphzellen durch eine, wenn auch nicht beträchtliche, Grössenzunahme unterscheiden, dabei nichts mehr von der sonstigen Drüsenstruktur besitzen, oben als Lymphosarkome (will sagen Rundzellensarkome aus Lymphdrüsengewebe).

Cohnheim (16) brachte ein wesentlich neues Moment zur Differenzierung der Lymphdrüsengeschwülste; die Zugrundelegung des rein anatomischen Standpunktes lässt nicht in dem zurecht finden, was man Lymphdrüsenhyperplasie — Lymphom — Lymphdrüsengeschwulst nennt; anatomisch scharf charakterisiert ist nur die Tuberkulose durch die Verkäsung, für die übrigen Formen fehlen uns morphologische Kriterien; nur die ätiologische Auffassung kann Klarheit bringen; an die entzündlichen Hyperplasien reiht Cohnheim die infektiösen Hyperplasien, zn denen er die skrofulöse (tuberkulöse) und wahrscheinlich als Ausdruck einer Allgemeinerkrankung die leukämische und pseudoleukämische rechnet; drittens führt er die Vergrösserung auf embryonaler Anlage auf, d. h. echte Geschwülste (im Sinne Cohnheims): das Lymphom und das Lymphosarkom, welche sich wie eine gutartige zu einer bösartigen Geschwulst verhalten (also wie z. B. ein Fibrom zum Sarkom) und erwartet, dass eine sorgfältige Untersuchung eine morphologische Atypie der Lymphdrüsengeschwülste aufdecken werde.

An einer anderen Stelle (S. 679) betont er noch, dass es ein reelles Sarkom der Lymphdrüsengewebe, wie eines der Fascien, der Haut etc. giebt; das berechtigt nun nicht bloss nicht, sondern lässt es geradezu unzweckmässig erscheinen, dass man für die bösartigen Lymphome die doch entschieden nicht verständliche Bezeichnung des Lymphosarkoms gebraucht. In der zweiten Auflage seiner Vorlesungen empfiehlt Cohnheim (18) für die echten Geschwülste der Lymphdrüsen die Bezeichnung Lymphom, ob gut- oder bösartig, beizubehalten, dagegen den Ausdruck Lymphosarkom, mit dem dermalen letztere häufig bezeichnet werden, für die infektiöse Geschwulst, wenn sich nämlich seine Vermutung, dass ein Teil der sogenannten Lymphosarkome infektiösen Ursprungs seien (Bergarbeiter in Schneeberg) bewahrheiten sollte, zu reservieren.

Birch-Hirschfeld, Perls, Orth stimmen im Allgemeinen darin überein, dass sie neben die leukämischen Hyperplasien die pseudoleukämischen oder aleukämischen Lymphome stellen und diese Bezeichnung auch für maligne lymphatische Wucherungen gebrauchen, sobald sie, sei es auch nur regionär, das lymphatische System befallen haben, während der Ausdruck „Lympho-Sarkom" etweder ganz gemieden wird oder für bösartige Tumoren, Sarkome mit lymphoider Gewebsstruktur, die auch als Formen des Rundzellen-Sarkoms gelten, Anwendung findet. Am deutlichsten spricht sich diesbezüglich Ziegler (111) aus, welcher den Ausdruck „Lymphosarkom" für Rundzellen-Sarkome reserviert, deren Bau die Struktur der Lymphdrüsen insofern nachahmt, dass

ein Stroma aus einem gefässhaltigen Retikulum besteht, in welches die massenhaften Rundzellen eingelagert sind; sie zeichnen sich von den hyperplastischen Lymphomen, unter denen er die als Hodgkinsche Krankheit oder Adenie oder als Lymphosarkom Virchows oder malignes Lymphom Billroths benannten Affektionen, sowie die leukämischen Tumoren zusammenfasst, dadurch aus, dass sie rasch wachsen, die Grenzen der Lymphdrüse nicht respektieren und Metastasen bilden. Ebenso schliesst Weichselbaum (100) das Lymphosarkom an das Rundzellensarkom an mit der Bemerkung: erinnert das Retikulum an die Stützsubstanz von Lymphdrüsen, wie das namentlich bei den Rundzellsarkomen der Lymphdrüsen und des adenoiden Gewebes der Schleimhäute häufig vorkommt, so kann man auch von einem Lymphosarkom sprechen, während Schmaus (86) auch die malignen Lymphome der Pseudoleukämie namentlich die harte Form als Lymphosarkom bezeichnet.

Doch hält Birch-Hirschfeld (7), um leichter Missverständnisse zu vermeiden, da auch in anderen Organen sich entwickelnde Geschwülste von lymphdrüsenähnlicher Struktur als Lymphosarkome bezeichnet werden, für jene Form, als deren Grundlage man eine „lymphatische Dyskrasie" angenommen hat, die Billrothsche Bezeichung „malignes Lymphom" für passender, Birch-Hirschfeld reiht daher jene früher als „Markschwamm" bezeichneten Geschwülste, die primär von Lymphdrüsen, namentlich den mediastinalen, bronchialen und retroperitonealen ausgehen, dem Rundzellensarkom an.

Perls (69) bezeichnet das maligne Lymphom als identisch mit der Pseudoleukämie und trennt es von dem bösartigen Lymphosarkom ab, wenn er auch an dem letzteren denselben histologischen Bau betont, jedoch die Neigung, auf die verschiedensten Gewebe überzugreifen und in den verschiedensten Organen Metastasen zu bilden, hervorhebt. Er hält nicht nur die leukämischen und die pseudoleukämischen Schwellungen für die Folgen irgend einer — zur Zeit allerdings uns noch unbekannten — Giftwirkung, sondern findet auch an den Lymphosarkomen, dass sie vielfach Ähnlichkeiten in ihrem Verhalten mit Infektionsgeschwülsten besitzen und negiert jede Wucherung lymphatischen Gewebes aus „verirrten Keimen."

Orth (66) unterscheidet neben dem einfachen hyperplastischen Lymphom die malignen Lymphome, von denen ein Teil der Leukämie angehört, ein Teil die sogenannten malignen Lymphome oder Lymphosarkome bildet; letztere unterscheiden sich im anatomischen Bau nicht wesentlich von den leukämischen Tumoren und bezeichnet er sie als maligne aleukämische Lymphome. Dabei bemerkt Orth bei den Sarkomen der Lymphdrüsen, dass die primären Rundzellensarkome durch ihre Ähnlichkeit mit den Lymphomen schwierig zu erkennen sind und empfiehlt bei der Diagnose ausser dem abweichenden Typus der Zellen auch besonders der Verlauf der Affektion zu berücksichtigen, wobei er für die Sarkome die Entwickelung

aus einer Drüse, und bei der Generalisation das Freibleiben der nächsten Drüsen und sofortige Metastase in anderen Organen hervorhebt.

Es deckt sich daher Orths malignes aleukämisches Lymphom nicht vollständig mit den rein hyperplastischen malignen Lymphomen, sondern er bezeichnet auch die heteroplastischen Wucherungen, wenn sie den lymphatischen Apparat regionär oder multipel betreffen, mit diesem Namen, wobei er in Klammer den Ausdruck Lymphosarkom zusetzt, z. B. bei den von den bronchialen Drüsen auf die Bronchien und die Lungen übergreifenden lymphatischen Tumoren, oder solchen des Darmes und der mesenterialen und retroperitonealen Drüsen (l. c. S. 483 und 845.)

Rindfleisch (76) unterscheidet ausser der leukämischen und pseudoleukämischen Hyperplasie ein Sarcoma s. Lymphoma malignum, lymphdrüsenähnliches Sarkom, dessen Prototyp die lymphadenoide Substanz bildet, in der es auch seine Hauptentwickelungsstätte findet; von demselben unterscheidet er einen sogenannten Venenkrebs (ausgebreitete sarkomatöse Thrombose) und das medulläre Lymphosarkom.

Es darf daher nicht wundernehmen, wenn in der Kasuistik diese Ausdrücke kunterbunt und in verschiedener Bedeutung gebraucht werden; sehr gewöhnlich erscheint „malignes Lymphom“ für ein Lymphosarkom mit Metastasen und andererseits „Lymphosarkom“ bei einem Fall multipler Lymphdrüsenhyperplasie mit oder ohne homologe Hyperplasie des adenoiden Gewebes der inneren Organe, „Lymphosarkom“ mit rekurrierendem Fieber bei einem pseudoleukämischen Krankheitsbilde.

Vor einigen Jahren versuchte dem allgemeinen Bedürfnisse nach einer Präzisierung der verschiedenen, häufig synonym gebrauchten Ausdrücke, Dreschfeld (25) entgegen zu kommen und die Bezeichnungen Lymphosarkom und malignes Lymphom, sowie den Begriff Pseudoleukämie zu begrenzen. Er nimmt im allgemeinen die Einteilung Winiwarters auf; er bezeichnet als Lymphosarkom die nach dem Typus des adenoiden Gewebes gebauten malignen Tumoren, die primär in den Lymphdrüsen entstehen, rascher oder langsamer wachsen, die Kapsel durchbrechen, das Nachbargewebe infiltrieren und zu Metastasen in der Leber, Milz etc. führen; gegen die Auffassung jener, welche in solchen Tumoren Hyperplasien des Drüsengewebes finden, macht Dreschfeld geltend, dass sie wohl aus einer Anhäufung von Rundzellen bestehen, aber nicht nur einkerniger, sondern mehrkerniger, sowie grosse Riesenzellen enthalten, dass ferner die Stützsubstanz nicht immer ausgeprägt sei. Gegen die Anschauung jedoch, diese Geschwülste den Sarkomen überhaupt einzureihen, führt Dreschfeld die Thatsache an, dass ja echte Sarkome der gewöhnlichen Art in den Lymphdrüsen, wenn auch selten vorkommen, was Virchow bereits angegeben hat. Er teilt sie nach der klinischen Beobachtung in die bekannten 3 Gruppen: 1. das von den oberflächlichen, besonders den

Halsdrüsen ausgehende, 2. das mediastinale Lymphosarkom und 3. das der mesenterialen und retroperitonealen Drüsen.

Das maligne Lymphom (Billroth, Winiwarter, Küster, Karewsky) unterscheidet sich hauptsächlich dadurch, dass die Kapsel nicht durchwachsen wird und die Geschwulstmasse nicht in das anstossende Gewebe infiltriert; es entwickelt sich hauptsächlich am Halse, es folgt Intumescenz der nachbarlichen Drüsen, und schliesslich entfernter und Metastasenbildung in den inneren Organen; histologisch bietet es keinen Unterschied vom Lymphosarkom, von dem es in vielen Fällen klinisch allerdings ziemlich charakterisiert ist, während es im späteren Verlaufe, durch das Auftreten der mediastinalen Tumoren und der Metastasen mit dem Lymphosarkom identisch ist, so dass die malignen Lymphome nur eine Abstufung von ihnen darstellen. Als „Pseudoleukämie" will Dreschfeld nur die Allgemeinerkrankung bezeichnet wissen, welche durch eine Hyperplasie der Blut bereitenden Organe, zu welcher sich oft lymphatische Metastasen in den verschiedenen Organen gesellen, und durch eine ausgesprochene Anämie charakterisiert ist. Lymphosarkome, welche latent verlaufen, wie z. B. mediastinale, aber später zur Verallgemeinerung der lymphatischen Geschwülste geführt haben, als Pseudoleukämie zu beschreiben, hält er für nicht gerechtfertigt.

Referent würde mit der Aufstellung der drei Gruppen, welche sowohl dem Kliniker entgegenkommt, als auch für den Anatomen gewisse Anhaltspunkte bietet, einverstanden sein, wenn sie für alle Fälle im grossen und ganzen ausreichen würde. Es ist zweifellos für den Chirurgen ein Bedürfnis, regionäre Lymphdrüsenhyperplasien, die sich an keine periphere Erkrankung angeschlossen haben, denen aber Schwellung der nächsten und dann fernerer Drüsengruppen folgen, dabei aber umschrieben und unbeweglich bleiben, zunächst auch der allgemeine Ernährungszustand nicht alteriert ist, von jenen Tumoren zu trennen, die rasch wachsen, unverschieblich werden und sich sichtlich zu umfänglichen, alle benachbarten Gewebe infiltrierenden Geschwulstmassen entwickeln, zu trennen — es entspricht der Erfahrung des Anatomen in solchen Geschwulstbildungen nicht einfach Sarkome oder Rundzellensarkome zu sehen, weil sie von den Sarkomen anderer Lokalitäten und Gewebe doch wesentlich im Baue, namentlich aber in ihrer Verbreitung und in ihrem Wachstum differieren und eine Sonderstellung verlangen.

Kundrat (54) hat den Eigentümlichkeiten des Lymphosarkoms in seiner Entwickelung, der Gruppenerkrankung, seiner Ausbreitung, durch Mitbeteiligung der benachbarten und zugehörigen Lymphknoten und Follikel, seiner sekundären Bildungen, die wieder regionär in Infiltraten oder Gruppenerkrankungen bestehen, einen weiteren, prägnanten Ausdruck verliehen durch die Aufstellung der Lymphosarcomatosis. Mit dem lymphatischen Apparat

in unlöslicher Verbindung stehend, nimmt das Lymphosarkom seinen Ausgang von Lymphdrüsen oder von den Follikeln einer Schleimhaut, vielleicht auch von dem bei dem einzelnen Individuen in einzelnen Schleimhäuten so variabel ausgebildeten adenoiden Gewebe, aber nicht von einer Drüse oder einem Follikel, sondern immer von einer Gruppe und bleibt es auch längere Zeit auf diese beschränkt, so werden doch immer die nächst benachbarten Lymphdrüsen oder die Follikel der Schleimhaut mitergriffen, welchen die zuerst erkrankten Lymphdrüsen zugehören, wie auch umgekehrt; dabei greift es von den Drüsen oder den Follikeln, von denen es ausgegangen, durch die Kapseln der ersteren oder über die Grenzen der letzteren hinaus und infiltriert das zunächst umgebende Zellgewebe, wodurch die Drüsen verschmelzen und Follikel sich in Infiltrate umwandeln. Dieses Übergreifen geschieht je nach den Widerständen zwar ungleich, aber doch allseits, in lockerem Zellgewebe am raschesten, unter den Oberflächen, an und in den Schleimhäuten, serösen Häuten flächenhaft, namentlich im submukösen Zellstoff, so dass die Schleimhaut vorerst nur fixiert oder wenigstens in ihrer oberflächlichen Schichte lange erhalten bleibt, selbst wenn das Muskelrohr bereits infiltriert ist; dabei breiten sich die Infiltrate wohl auch cirkulär aus, greifen aber gemeinhin über viel grössere Strecken als bei Carcinomen, erzeugen kaum Strikturen, eher Erweiterungen.

Nun treten neben Lymphosarkom an einer Region, z. B. am Halse, an weit ab entfernten Stellen im Magen und Darm gleiche Bildungen auf in Form ausgedehnter oder zahlreicher Infiltrate, die den Eindruck von Metastasen machen, allerdings besonderer, indem sie von Metastasen anderer Neubildungen durch Grösse und Form verschieden sind, nicht Knoten sondern Infiltrate bilden. Man findet aber auch mit dem Orte der primären Bildung einen Zusammenhang durch die dazwischen liegenden Lymphwege und Lymphdrüsen; es findet also die Weiterverbreitung auf dem Wege der Lymphbahnen statt, wohin auch die Dissemination von kleinen Knötchen auf serösen Häuten oder die in den Lungen, namentlich bei mediastinalen Lymphosarkomen häufiger vorkommenden kleinen, fast miliaren Knötchen zu zählen sind.

Dass diese sekundären Bildungen nicht Metastasen anderer Tumoren gleichzustellen sind, geht nach Kundrat besonders daraus hervor, dass sie mit Vorliebe bestimmte Organe befallen und zwar gerade solche, die von dem üppigst metastasierenden Sarkomen und Carcinomen selten ergriffen werden. Der Sitz jener sekundären Bildungen werden so die Schleimhäute des Intestinaltraktus; noch mehr erhellt der Unterschied von gewöhnlichen Metastasen daraus, dass auch diese sekundären Bildungen, wenn sie nicht von den follikulären Apparaten ausgehen, doch wieder regionär von gleichen Veränderungen derselben begleitet werden. Metastasen, die nur am Wege der Blutbahn entstanden wären, kommen selten vor; es kommt auch selten vor, dass die Neu-

bildung in die Blutgefässe einbricht, dieselben werden komprimiert und verschlossen; wohl aber kommen sekundäre Thrombosen vor.

Unterscheidet sich so das Lymphosarkom von den anderen Neubildungen, so ist sein Verhalten auch gegenüber der Leukämie und Pseudoleukämie eigenartig; beim Lymphosarkom kommen die für die letzteren Prozesse charakteristischen diffusen Infiltrationen der Leber, auch der Milz, die zahllosen knötchenförmigen Herde nicht vor, diese Organe sind im Gegenteil, wenn nicht andere Umstände (z. B. Stauungen) Vergrösserungen bedingen, klein, infolge des Marasmus; auch das Knochenmark zeigt keine Veränderungen; es kommt ferner das Lymphosarkom selten neben Tuberkulose vor, während im Gegensatz bei der Pseudoleukämie Formen vorkommen, die mit Tuberkulose der Drüsen einhergehen.

Die Lymphosarkome sind daher nach Kundrat von den eigentlichen Sarkomen zu trennen und überhaupt nicht zu den eigentlichen Neubildungen im engeren Sinne (autonomen Neubildungen Thomas) zu rechnen. Regionär auftretend, schreiten sie auf dem Wege der Lymphbahnen weiter und entwickeln sich regionär sekundäre Bildungen; sie stehen dadurch den Lymphomen näher, namentlich der Pseudoleukämie, wenn sie auch durch den atypischen Bau und noch mehr durch ihr Wachstum (unbeschränkt über den Entwickelungsort hinaus) von ihnen verschieden sind. Der Zusammenhang zeigt sich auch darin, dass Lymphosarkome von pseudoleukämischen Lymphomen den Ausgang nehmen können; selten entwickelt sich das Lymphosarkom auch auf der Basis einer Mycosis fungoides[1]) (in einem Falle kopfgrosser Tumor der Achselhöhle, Infiltrate der Nieren, pseudoleukämische Veränderungen der Leber, Kaposi, Paltauf).

In Anbetracht der regionären Entwickelung (nicht von einer Drüse sondern von Drüsengruppen aus), der Form der Verbreitung hält Kundrat den Ausdruck „Lymphosarkomatose" für passender. Obwohl dieselben am häufigsten von den Drüsen ausgeht (in Kundrats Fällen 9 mal von den Hals-, 9 mal den mediastinalen, 7 mal den meseraischen und retroperitonealen, 2 mal den inguinalen, 1 mal den axillaren Drüsen), so entwickelt sie sich doch nicht selten auch von den Schleimhäuten. Unter der in Form einer Demonstration von anatomischen Präparaten vorgebrachten Kasuistik betont Kundrat besonders diese Formen, zumal ihnen bisher wenig Aufmerksamkeit entgegengebracht worden ist. Bei ihrer auf einen ganzen Bezirk einer Schleimhaut, z. B. des Rachens, diffus verteilten Entwickelung, ihrem infiltrierenden Wachstum, mit oft ausgedehntem Zerfall und (partieller) Vernarbung, stellenweiser Rückbildung, können sie ein sehr wechselndes Bild geben, welches dem Kliniker diagnostische Schwierigkeiten bereitet.

1) Vergl. diese „Ergebnisse". Jahrg. II. „Mycosis Fungoides", in welchen auf die pseudoleukämischen Formen hingedeutet ist.

Ausser dreier derartiger Fälle des Rachens beschreibt Kundrat auch die Lymphosarkomatose des Magens (diffuse, meist starre Infiltration mit Erweiterung), einmal der Pylorusgegend (exstirpiert), dann des Dünndarmes, Dickdarmes (besonders Cöcum, darunter auch ein als Carinom exstirpierter Fall) und des Rektums.

Obwohl Kundrat im Allgemeinen ebenfalls die Persistenz der Elemente des Lymphosarkoms hervorhebt, so führt er doch das Vorkommen fettiger Degenerationen und ulcerösen Zerfall an. Was Virchow diesbezüglich sagte und negierte, geschah zunächst bei der Besprechung der mediastinalen Tumoren. An gewissen Lokalitäten scheinen aber Ulcerationen nicht so selten zu sein und zwar in erster Linie bei der Lymphosarkomatose des Magen-Darmkanales, dann auch der Haut. S. Flexner (32) zählt im Anschluss an seinen Fall eine Anzahl solcher Fälle auf, wo sich ulcerierende Tumoren im Magen oder Darme fanden. Durch ausgedehnten Zerfall können mehr oder weniger grosse Anteile des Infiltrates oder des Tumors verschwinden und entwickeln sich vernarbende Geschwüre, ja selbst Narben, an den Schleimhäuten narbig atrophische Stellen. Kundrat erwähnt eines solchen Falles, bei welchem sich neben lymphosarkomatösen Knoten im Darme, mit peripherem Wall versehene, central vernarbte Geschwüre, ferner komplette Narben (im Magen) fanden. Auf diese Weise können in kurzer Zeit bereits schwere Störungen verursachende Tumoren verschwinden und kann temporäre Heilung eintreten (Eisenmenger [29]).

Auch sonst kommt namentlich auf gewisse therapeutische Einflüsse ein Rückgehen der Tumoren des Lymphosarkoms vor, namentlich wurde solches auch nach Erysipelen und interkurrenten fieberhaften Erkrankungen beobachtet.

Diese Auffassung Kundrats erhebt eine Gruppe von hierhergehörigen Erkrankungsformen zu einem Typus, der auf den Schleimhäuten am ausgeprägtesten hervortritt, namentlich am Digestionstrakte. Derartige Fälle wurden selten den aleukämischen Lymphomen zugezählt (Orth), meistens erscheinen sie als „Sarkom“ oder „Rundzellensarkom“ in der Litteratur; die Mehrzahl der Magen-Darmsarkome sind solche Lymphosarkomatosen (z. B. Beck [3], Pick [70]). Erst in den letzten Jahren wird ihr lymphosarkomatöser Charakter besser erkannt, so Eisenmenger (29), (Lymphosarkom des Rachens und des weichen Gaumens), Koschier (53), (Lymphosarkom des Rachens und Kehlkopfs), O. Chiari (12) (Lymphosarkom des Rachens), Flexner (32) (Magen und Darm), Török (93), (Lymphosarkom des Magens). Im Falle Tilger (91) (primäres Magensarkom) erscheint ein alveoläres von Lymphdrüsen ausgehendes Sarkom als Lymphdrüsensarkom.

Im Sinne Dreschfelds, Kundrats, bezeichnet auch Thoma (90) als Lymphosarkom die anatomisch bösartigen Tumoren von lymphadenoidem

Bau, bemerkt jedoch, dass dasselbe Verwandtschaften und Übergänge zu den Systemerkrankungen der lymphatischen und blutbildenden Organen aufweist,

Kaufmann (49) giebt eine sehr gute und instruktive Zusammenstellung der Lymphdrüsentumoren, benennt jedoch im Gegensatze zu Billroth-Winiwarter mit malignem Lymphom oder Lymphosarkom die anatomisch bösartigen, lymphatischen Tumoren; Referent möchte letztere Bezeichnung analog Dreschfeld, Kundrat (z. T. auch Orth), jener vorziehen, da die Missverständnisse nur vermehrt werden, wenn dasselhe Wort, welches von einem Autor für einen Begriff geschaffen worden war, in einem anderen Sinne gebraucht wird.

Kaufmann unterscheidet ferner ein regionäres malignes Lymphom oder Lymphosarkom und ein generalisiertes, doch zieht er die Grenzen des ersteren sehr weit, während er zu dem letzteren nur jene seltenen Formen rechnet, bei denen es zu Metastasen im ganzen Körper, besonders auch der Haut kommt. Referent wäre auch für die Aufstellung eines lokalisierten Lymphosarkoms neben der Lymphosarkomatose, möchte jedoch darunter nur die seltenen Formen bestehen, welche solitär entstehen, häufig der harten Form angehören, sich mehr oder weniger wie echte Sarkome verhalten, histologisch und histogenetisch aus lymphatischem Gewebe bestehen, knotige Metastasen in verschiedenen Organen nach Art anderer echter Sarkome setzen, welche Form Kundrat in seinem Vortrag nur angedeutet hat — während als Lymphosarkomatose jene regionär auftretende, in lymphatischen Geweben verschiedenster Art metastasierende Geschwulst Kundrats zu bezeichnen wäre. Es möge bei dieser Gelegenheit erinnert werden, dass vieles bei jenen sogenannten Metastasen bei der Pseudoleukämie ebenso wie bei der Leukämie dafür spricht, dass sie antochthone auf demselben Reiz hin zustande gekommene hyperplastische Wucherungen sind, die somit genetisch von den Metastasen anderer Neubildungen wesentlich verschieden sind. Es dürfte auch keinem Zweifel unterliegen, dass die Verbreitung lymphatischen Gewebes in den Organen und Geweben des Körpers so wechselnd, ja individuell ist. Ab und zu hat man Gelegenheit, ohne dass eine lymphatische Konstitution besteht, Lymphknötchen ausser in der Leber, z. B. in den Nieren zu sehen — oder bei einem langwierigen chronischen Entzündungsprozesse in einer Schleimhaut, wie der Harnblase, in der man solche normalerweise nicht kennt. Sind also Hyperplasien, selbst Wucherungen solcher kleinster Lymphknoten nicht als Metastaten im eigentlichen Sinne zu betrachten, so beweist auch ein Vorkommen derselben an ungewöhnlicher Stelle nicht immer bereits eine wirkliche Metastase.

Ganz korrekt bezeichnet Kaufmann, wie auch Ribbert (74), im Gegensatze zu Billroth-Winiwarter, gleichwie Orth, andere sarkomatöse Neubildungen der Lymphdrüsen einfach als Sarkome, die nun Spindelzell- etc. Sarkome sein können.

Wie aus dieser Übersicht aus den Lehr- und Handbüchern der pathologischen Anatomie und einzelnen Monographien hervorgeht, herrscht unter den führenden Autoren durchaus keine Übereinstimmung in der Bezeichnung und Auffassung des Lymphosarkoms. Während Virchow darunter alle lymphatischen hyper- und heteroplastischen Wucherungen begriff, versucht Billroth und seine Schule, zunächst wohl einem klinisch-chirurgischen Bedürfnisse folgend, die bösartigen hyperpalstischen Formen als maligne Lymphome den heteroplastischen Lymphosarkomen gegenüberzustellen, in welchem Bestreben die pathologische Histologie mit der Aufstellung eines Sarkoms von lymphadenoidem Typus (Rindfleisch, Ziegler) entgegenkommt.

In der Sache selbst macht sich aber allgemein das Bestreben Platz, unter der grossen Gruppe Virchows gewisse Typen zu fixieren und Trennungen vorzunehmen, welchen Virchow selbst nicht so abgeneigt ist, als es aus den Citaten und Deutungen das Autoren erscheinen würde. So spricht er sich gegen Wunderlich, welcher das Lymphosarkom der Skrofulose zurechnen wollte, für die Trennung aus und sagt „vorderhand lieber die Trennung als die Vereinigung" und nachdem er vorher vermutet, dass „möglicherweise sich mit der zunehmenden Zahl der Fälle noch manches andere ermitteln wird", schliesst er die ganze Auseinandersetzung mit „gerade diese Mannigfaltigkeit beweist die Nützlichkeit der Trennung". Da ist es nun in erster Linie die von Hodgkin, Wunderlich, Trousseau, Cohnheim als selbständiger Prozess aufgefasste Erkrankungsform der Adenie oder Pseudoleukämie, welche aus der Virchowschen Gruppe des Lymphosarkoms auszuscheiden man mehr oder weniger immer bestrebt war.

Da bei dieser Form immer eine Mitbeteiligung der blutbereitenden Organe statthat, die Generalisierung in den inneren Organen ebenfalls der Verbreitung des lymphatischen Gewebes folgt, so hat die mit der Bezeichnung angedeutete Parallelstellung ihre zweifellose Berechtigung, abgesehen davon, dass bei derselben die „Bösartigkeit" mehr im klinischen Bilde und im Verlaufe gelegen ist, die Generalisierung nicht mit der Metastasenbildung anderer Geschwülste gleich zu stellen ist.

Dadurch ist dieser Typus so different von dem Lymphosarkom Kundrats und dem Lymphosarkom vieler Autoren (Form der Rundzellen-Sarkome), dass die Lostrennung desselben vollständig gerechtfertigt erscheint. Bereits nach der historischen Entwickelung, nicht minder wegen der Ähnlichkeit des klinischen und anatomischen Bildes erscheint für denselben der Name „Pseudoleukämie" als der entsprechendste.

Wie aber aus der obigen Zusammenstellung zu ersehen ist, so bleiben Formen übrig, für welche der Name „Lymphosarkom" entsprechend bleibt, histologisch und histogenetisch berechtigt, ja ein Bedürfnis ist, indem sich die Mehrzahl dieser Gewebsbildungen nicht den Sarkomen resp. Rundzell-Sarkomen anschliessen lässt, sondern eine Sonderstellung im Sinne Kund-

rats als Lymphosarkomatose beansprucht, während nur eine Minderzahl als lokales Lymphosarkom sich dem Typus der automen Geschwulstbildungen nähert, aber anatomisch und histologisch sich so enge dem Haupttypus anschliesst, dass dem auch im Systeme Ausdruck zu geben wäre. Referent möchte daher folgendes modifiziertes Schema Kaufmanns für die seinerzeit als Lymphosarkom zusammengefassten Gewebsproliferationen (mit Ausschluss der leukämischen Lymphome, denen auch die leukämischen Knötchen und Infiltrate bei der Leukämie angehören, eventuell auch über die Drüsenkapsel ins anliegende Zellgewebe reichende Hyperplasien [Orths maligne leukämische Lymphome]) in Vorschlag bringen.

Aleukämische Lymphome: a) einfache lokale oder regionäre Lymphome, von stetigem, bald rascheren bald langsameren Wachstum, auf die Drüsensubstanz beschränkt bleibend, gutartig (ohne Allgemeinerkrankung resp. Anämie und Kachexie [ein Teil der Billrothschen malignen Lymphome]), b) Pseudoleukämie = aleukämische Adenie, Billroths malignes Lymphom mit bösartigem Verlaufe, Anämie, fortschreitender Kachexie), Anhang: Myelom.

Lympho-Sarkom: a) Lymphosarkomatose (Kundrat) (Primär regionäre ebenso sekundär regionäre Systemerkrankung mit Ausbreitung auf dem Lymphwege — Kombination mit und ohne Pseudoleukämie), Anhang: Chlorom. b) Lokales Lymphsarkom (Entwickelung aus einer Drüse, bösartiges lokales Wachstum, Dissemination auf dem Wege der Blutbahn, histologisch vom Typus des lymphatischen Gewebes, häufiger die harte Form, echtes Sarkom oder autonome Neubildung lymphatischen Baues).

Sarkome. Spindelzell-Alveolar-Pigment-Sarkom, Endotheliom.

Nachdem nun in der bisherigen Zusammenstellung das Lymphosarkom im obigen Sinne bereits eine Darstellung gefunden, so erübrigt in den folgenden Blättern noch die ausgeschiedene Gruppe der Pseudoleukämie eines Berichtes, an den sich ein solcher über die als „Myelom“ bezeichneten Gewebsbildungen anschliesst; zur Vervollständigung wurde ferner das mit dem Lymphosarkom verwandte, aber durch die eigentümliche Färbung charakterisierte, immer besonders benannte Chlorom noch in den Bereich der Besprechung gezogen. Schliesslich soll neben einigen allgemeinen noch auf die Nomenklatur und die histologischen Verhältnisse bezüglichen Bemerkungen über die ätiologische Frage berichtet werden.

Pseudoleukämie.

Die Pseudoleukämie ist bekanntlich charakterisiert als allgemeine Erkrankung, bei der es unter zunehmender Anämie zur Schwellung der peripheren auch der inneren Lymphdrüsen kommt, zur Entwickelung lymphoiden Gewebes, wo überall solches normal oder individuell vorkommt, also Schwellung und Hyperplasie der Milz, häufig der Leber, Entwickelung umschriebener

knötchenförmiger oder streifiger lymphoider Einlagerungen in denselben, manchmal auch lymphoide Umwandlung des Knochenmarkes, dabei ausser den Zeichen der Anämie keine oder nur im Verhältnis zum Schwinden der roten Blutkörperchen relative Vermehrung der weissen Blutzellen. Es können sich lymphoide Einlagerungen, knotenförmige und diffuse, in den Nieren (zuerst Eberth [26]), Lungen, Magenschleimhaut (Eberth) im Darme, in den Knochen (Schulz [87], Claus), Nebennieren (Rosenstein [78]), im Muskelgewebe (Claus) finden. Auch kann im Blute manchmal Leukocytose auftreten, ab und zu wurde dies terminal in den letzten Lebenstagen beobachtet; derartige Fälle wurden auch als Übergang zur Leukämie, speziell als akute Leukämie aufgefasst (z. B. Fall Immermann, Litten, J. H. Musser etc., vergl. Ebstein [27]).

Es gehören hierher also der grösste Teil der von Billroth, Winiwarter als „maligne Lymphome" bezeichneten Drüsenschwellungen; dieselben sind, wenn dabei das Allgemeinbefinden leidet, Anämie und Kachexie fortschreitet, von der Pseudoleukämie nicht abzugrenzen und entsprechen, wie bereits gesagt, die beiden Ausdrücke der Betrachtung eines solchen Krankheitsfalles von seiten der Internisten und eines Chirurgen. Nicht hierher gehören die gewiss seltenen, nur von Billroth angegebenen, progredienten (wenn auch langsam) Drüsenschwellungen, bei denen dauerndes Wohlsein ohne Allgemeinstörungen lange anhält, die Träger solcher (namentlich) Halstumoren hauptsächlich lokale und mechanische Beschwerden erleiden, ähnlich wie Kropfkranke durch Atembehinderung, endlich auch suffokatorisch zu Grunde gehen. Ob hier nicht doch andere der chronischen Entzündung oder der Tuberkulose angehörige Formen verborgen sind, bleibt bei der Seltenheit dieser Fälle und mangels eingehender neuerer Untersuchungen einstweilen dahingestellt. Insofern (und dadurch dass sie nicht Anfänge einer Pseudoleukämie sind) wären diese Formen als aleukämische einfach lokale oder regionäre Lymphome zu bezeichnen.

Als Lymphdrüsentumoren der Pseudoleukämie werden bald harte, bald weiche, fast medulläre Formen beschrieben; aus später zu ersehenden Gründen möchte ich namentlich auf letztere, für die Pseudoleukämie dermalen als die charakteristische Form hinweisen.

So lange die Drüsen noch klein sind, erscheinen sie mehr hart und weisslich; die grösseren werden weicher, erscheinen vaskularisierter und saftreicher. Grosse, aus Konfluenz mehrerer Drüsen entstandene, bis hühnereigrosse Tumoren bieten ein markweiches, weiss-rötliches, sehr saftreiches, geradezu milchsaftstrotzendes Gewebe, dabei können die Kapsel, das umliegende Gewebe hyperämisch, sogar ecchymosiert sein; so war das Aussehen in einem obduzierten Falle, wo man zu Lebzeiten in dem durch Punktion einer weichen, fast fluktuierenden Drüse im Drüsensaft zahlreiche Kernteilungen nachgewiesen hatte (Prof. Friedr. Kraus). Die harten Formen beschreibt Orth als mehr oder weniger derb, auf dem Durchschnitt weisslich-grau, faserig, sie lassen wenig

Saft auspressen und zeigen mikroskopisch starke Verdickung des Retikulums und der Trabekel, die bis zur Bildung grösserer Herde von Bindegewebe geht.

So sehr nun manche Autoren auf die Dauerhaftigkeit des Gewebes solcher Tumoren Gewicht legen, so wurde dieses von Virchow betonte Moment auch ausser acht gelassen und harte, käsige Einschlüsse bergende, ja ganz verkäste Drüsentumoren, deren Entwickelung und sonstiges klinisches Bild der Pseudoleukämie entsprochen hatte, auch derselben zugeschrieben. Da bei solchen Fällen klinisch ein eigentümlicher Fiebertypus (rekurrierendes oder remittierendes Fieber) beobachtet worden ist, so wurden solche Fälle als chronisches Rückfallsfieber (Ebstein [28], febrile Pseudoleukämie (Pel [67] oder als malignes Lymphom (Czerny [21]) bezeichnet.

Im Jahre 1884 hat Weigert (101) zuerst die Mitteilung gemacht, er habe bei mehreren Fällen von Pseudoleukämie Bacillen ähnlich den Tuberkelbacillen gefunden. Askanazy (2) fand in den Drüsen einer febrilen Pseudoleukämie mikroskopisch Tuberkelbacillen, auch Verkäsung, ohne dass die allerdings harten Drüsentumoren frisch das Aussehen einer tuberkulösen Erkrankung gezeigt hätten. Mehrere Publikationen zeigten nun, dass es Lymphdrüsentuberkulosen giebt, die unter dem Bilde von Pseudoleukämie (aber fieberhaft) verlaufen, ohne dass die Drüsen erweichen, wohl aber ab und zu, namentlich mikroskopisch, Verkäsungen zeigen; so beschreiben Weishaupt (102), Cordua (19), Dietrich (23) derartige Fälle unter dem Titel „über die Beziehungen der malignen Lymphome oder das Verhältnis von malignen Lymphomen zur Tuberkulose". Auch Braunecks (8) Fall von multipler Lymphombildung (Hodgkinsche Krankheit) gehört höchstwahrscheinlich hierher, wurde aber gar nicht darauf untersucht. Im Falle Czerny konnten bei verkästen Drüsen keine Tuberkelbacillen gefunden werden. In anderen Fällen derselben Autoren (Cordua, Dietrich, ferner Claus [14]) wurde auf die Kombination von tuberkulöser Drüsenerkrankun mit Entwickelung aleukämischer Lymphome aufmerksam gemacht, Ricker (75), ging in der Frage so weit, als Ursache eines Lymphosarkoms (?) den Tuberkelbacillus anzunehmen. Im Falle Brentano und Tangl (89) fanden sich allerdings weiche, rein hyperplastische Drüsen, ein mit solchen geimpftes Meerschweinchen ist aber an Tuberkulose zu Grunde gegangen. Nun hat eine Peritonealtuberkulose bestanden, sowie zwei tuberkulöse Darmgeschwüre sich vorfanden, so dass die Erklärung Corduas, dass es sich hier um eine Verbreitung des tuberkulösen Virus gehandelt hat, alle Wahrscheinlichkeit für sich hat. Unklarer ist der Fall von Lymphadénie, über welchen Sabrazès (85) berichtete: Die harten und weissen (!) Drüsen zeigten keine Verkäsung; in den Lungen, der Leber und Milz und am Peritoneum miliare Knötchen ähnlich einer Miliarcarcinose; mikroskopisch keine Tuberkulose, die eingeimpften Kaninchen gingen aber sämtlich an Tuberkulose zu Grunde.

Es ist wohl einleuchtend, dass bei einer ätiologischen Auffassung der Krankheitsprozesse diese Fälle mit der Pseudoleukämie nichts zu thun haben.

Am klarsten stellte Weishaupt die kritische Ausbeute in den Sätzen zusammen: Die Tuberkulose hat ätiologisch mit der eigentlichen Pseudoleukämie nichts zu thun; die Pseudoleukämie ist eine Krankheit für sich; es giebt eine allgemeine Lymphdrüsentuberkulose, die am Krankenbett, sowohl. als auch zuweilen noch am Sektionstische eine Pseudoleukämie vortäuschen kann; deshalb sei die Diagnose auf Pseudoleukämie erst sicher, wenn die Lymphdrüsentuberkulose ausgeschlossen ist".

Auch fehlt es nicht an Stimmen, welche den rekurrierenden Fiebertypus als nicht charakteristisch betrachten, da aus dem Vorkommen desselben mit dem Symptomenkomplex der Pseudoleukämie noch nicht auf eine Zusammengehörigkeit zu schliessen sei, wie Hansen (42) betonte; leider ist sein Fall, wie jener Renvers ohne Obduktion geblieben. Ja es wurde der Beweis erbracht, dass typisches Fieber bei malignen Neubildungen überhaupt vorkommt; so hat Hampeln (41) rekurrierendes Fieber bei Magencaricnom, Kast (48) in fünf Fällen von Magencarcinom, bei denen zugleich die retroperitonealen und meseraischen Drüsen entartet waren, Anker (1) ebenfalls bei Magencarcinom beobachtet, Puritz (71) bei einer Sarkomatose der Leber, endlich Kobler (51) bei einem Carcinom im Pankreaskopf, so dass Letzterem das Ergriffensein der abdominalen Eingeweide überhaupt als bedeutungsvoll für das Auftreten typischen Fiebers erscheint.

Diese im letzten Decennium zahlreich beobachteten Fälle wurden von manchen dahin gedeutet, dass es überhaupt kein selbständiges Krankheitsbild gäbe, welches als Pseudoleukämie zu bezeichnen wäre. Entweder seien es Tuberkulosen oder Lymphosarkome.

Nun ist keine Frage, dass eine grosse Anzahl der in der Litteratur niedergelegten Kasuistik nichts mit der Tuberkulose noch mit dem Lymphosarkom zu thun habe; unter andern sind die Fälle von Wunderlich, Trousseau, Bavy, Potain, Herard, Cohnheim, Cornil, Gowers, Mader, Meyer, Demange, Rousseau, Houtchinsohn, Greenfield, Löwy zweifellos der Pseudoleukämie zuzuzählen. Eine grössere Zusammenstellung wurde von Crocq Jean fils (20) vor einigen Jahren publiziert. Ich habe nun im Laufe einiger Jahre Gelegenheit gehabt, sieben Fälle der sogenannten febrilen Pseudoleukämie zu beobachten und daneben allerdings nur wenige des echten Typus.

Der Unterschied in der Beschaffenheit der Drüsen ist ganz auffallend. Während in den letzteren Fällen die Lymphdrüsen eine markige Schwellung bieten, die Milz alle Zeichen einer diffusen und follikulären Hyperplasie sind in den ersten Fällen die Lymphdrüsen hart, zeigen häufig gelbliche und weisse Anteile. Die allerdings den Follikeln oder den lymphatischen Scheiden der Gefässe in der Milz entsprechenden Einlagerungen sind ebenfalls von einer eigentümlichen fast knorpeligen Härte, grauweiss, stellenweise auch trocken, anämisch-nekrotischen Herden entsprechend. In einem Teile der

Fälle finden sich in der Lunge, Leber miliare Knötchen, die vollständig Tuberkelknötchen entsprechen.

Die histologische Untersuchung der Lymphdrüsentumoren, Milz etc. in allen solchen Fällen, welche Dr. Sternberg[1]) durchgeführt hat, ergaben ganz eigentümliche Veränderungen, die sich in ganz gleichmässiger Weise wiederholten.

Ohne einer besonderen Anordnung, sondern diffus verbreitet findet sich das Stroma im allgemeinen vermehrt; neben nicht begrenzten Herden von lymphoiden Zellen treten grössere den Endothelien entsprechende Elemente in mehr oder weniger starker Ausbreitung auf, unter welchen sich mehrkernige Riesenzellen, ja auch solche vom typische Langhanssche Riesenzellen finden. Stellenweise findet sich Hyalindegeneration des Stromas, auch nekrotische oder hyalinfaserige Anteile, welche aber nicht dem Bilde der Verkäsung entsprechen. In der Umgebung, aber auch überall, wo sich grosse Endothelzellen finden, treten nun grosse protoplasmareiche Zellen auf mit dunklen chromatinreichen, häufig gelappten oder mehrfachen Kernen, welche Zellen sich von den übrigen Elementen ganz besonders abheben und für sich genommen den Eindruck von Geschwulstzellen machen. Wie ähnlich gestaltete, mit blassen Kernen versehene oder kernlose Plasmamassen zeigen, gehen diese Elemente aber wieder zu Grunde und ausgenommen, dass sie mikroskopische Nester oder Herde bilden, treten sie nie als einziges Gewebselement auf.

Ricker scheint in seinem zweiten Falle (Lymphosarkom am Halse) diese Zellen ebenfalls gesehen zu haben. Wie in seinem Fall, so fanden sich auch in den unseren Tuberkelbacillen. Auffallenderweise treten dieselben Gewebselemente auch in den Herden der Milz, in gewissen Knoten der Leber, in fast tumorartigen Infiltraten der Lunge auf.

Ich stehe nicht an, in dieser histologischen Zusammensetzung, gestützt auf die Beobachtung einer grösseren Anzahl von Fällen, eine charakteristische Eigentümlichkeit einer tuberkulösen Erkrankungsform des lymphatischen Apparates zu finden, welche in ihrer universellen Ausbreitung und den klinischen Begleitsymptomen eine gewisse Ähnlichkeit mit der Pseudoleukämie hat, aber doch bestimmt von derselben abzutrennen und als eine eigentümlich verlaufende Form der Tuberkulose der lymphatischen Gewebe zu bezeichnen ist. Es liegen mir daneben Lymphdrüsen echter Pseudoleukämie vor, welche jene enorme zellige Hyperplasie zeigen, welche alle Struktur verwischt und die grosse Ähnlichkeit mit der leukämischen Hyperplasie besitzt.

Man hat auch versucht, die Pseudoleukämie als ein Vorstadium der Leukämie aufzufassen Mosler (64) und gewisse Fälle, in welchen sich eine

[1]) Die Fälle werden in der „Zeitschr. f. Heilkunde" (Prag) publiziert.

Vermehrung der weissen Elemente gefunden hat, als solche Übergangsformen zu bezeichnen.

Westphal (103) bezeichnete auch seinen Fall als direkten Übergang von Pseudoleukämie in Leukämie. Ebstein zog solche Fälle zur akuten Leukämie. Was nun die Vermehrung weisser Zellen im Blute anbetrifft, so muss hervorgehoben werden, dass sie manchmal nur einige Tage vor dem Tode eintrat, dass wir ferner überhaupt bei Sarkomen (Lazarus [57] grosszelliges Sarkom) Vermehrung der weissen Zellen kennen. Dies kann nun durch Einwandern und Einbrechen der Geschwulstmassen in die Blutbahn zustande kommen (Fälle von Claus). Letztere Fälle gehören allerdings der Pseudoleukämie als solchen nicht an; sondern eher jenen Kombinationen von Pseudoleukämie und Lymphosarkomatose, oder umgekehrt, ähnlich wie sich bei Mycosis fungoides (vergl. den vorjährigen Bericht) Pseudoleukämie dazu gesellt. Auch können Vermehrung der weissen Elemente bedingt sein durch Knochenmarkserkrankungen (metastatische Carcinome) (vergl. d. Ref. „Über lymphatische Neubildungen der Haut.“ Kongress für Dermat. und Syph. 1892). Endlich giebt es noch die bereits erwähnte relative Vermehrung der weissen Blutkörperchen (im Verhältnisse zur Minderzahl der roten), und Leukocytosen aus interkurrenten Erkrankungen (Infektionen). Ein entgültiges Urteil wird aber erst möglich sein, wenn unsere Erfahrungen in dieser Richtung sich durch gut untersuchte und beobachtete Fälle werden vermehrt haben.

Bei der obigen Besprechung wurde nur auf die Pseudoleukämie der Erwachsenen und das allgemeine, durch die universelle Lymphdrüsenschwellung bekannte Krankheitsbild Rücksicht genommen. Obwohl das Fehlen der leukämischen Blutveränderung (trotz der einzelnen gegenteiligen Angaben) einen wesentlichen Unterschied zwischen der Leukämie und Pseudoleukämie ausmacht, wurde doch der Versuch gemacht, die Analogie zwischen beiden Prozessen auch in der Weise weiter durchzuführen, dass man bei der Pseudoleukämie in ähnlicher Weise auch eine lienale und eine medullare Form aufstellte. Letztere Form fand ihr Substrat nicht nur in einem gewissen anatomischen Symptomenkomplex, sondern auch in dem anatomischen Befunde ausgedehnter, das ganze Skelett begreifender Knochenmarksveränderungen, teils diffuser Natur, teils in Form umschriebener, sehr zahlreicher Tumoren. Da diese Tumoren auch eine dem Knochenmark ähnliche Struktur besitzen, so wurden dieselben als Myelom bezeichnet und so dem malignen Lymphom analogisiert (Klebs) und sind ein Teil dieser Knochenerkrankungen dermalen unter diesem Namen in der Litteratur gesammelt; dementsprechend soll das „Myelom“ auch Gegenstand einer besonderen Betrachtung sein, zudem seine Stellung im onkologischen Systeme ebensowenig fixiert ist als die des malignen Lymphoms.

Als lienale Pseudoleukämie wurden Fälle progredienter Anämie bezeichnet, die ausgezeichnet sind durch den gleichzeitig sich entwickelnden

und zu bedeutender Grösse anwachsenden Milztumor, woher auch die Bezeichnung Anaemia splenica (Griesinger, Banti, Somma), Splenomégalie primitive (Bruhl) herrühren. Für den Erwachsenen ist die Berechtigung der Aufstellung dieses Krankheitsbildes durchaus nicht sicher gestellt; es ist Strümpell Recht zu geben, wenn er sagt, „dass zwischen derartigen Fällen und den schweren Formen der essentiellen Anämie mit mässiger Milzvergrösserung keine strenge Grenze zu ziehen ist"; es wäre vielleicht nur noch hinzu zu fügen, dass vielleicht auch Ausgänge schwerer Infektionskrankheiten, event. uns unbekannter Infektionen, unter dem genannten Krankheitsbilde verborgen sein können. Ähnlich dürfte dies wohl auch für die im frühen Kindesalter beobachtete eigentümliche Erkrankung gelten, welche v. Jaksch als Anaemia pseudoleukaemica infantum bezeichnet hat. Da dieselbe durch den Mangel einer Lymphdrüsenschwellung (Luzet) von der Adenie (der besprochenen Pseudoleukämie) unterschieden ist, zugleich auch der Milztumor diffuse Veränderungen aufweist (ohne herdweise oder knotige Hyperplasie), so ist ihre mögliche Subsumierung zu den als lymphosarkomatös bezeichneten Prozessen bereits ausgeschlossen. Es verlangte aber einerseits der Name ihre Erwähnung, andererseits erregen die erhobenen histologischen Befunde der Milztumoren ein gewisses Interesse.

De la Hausse (43) beschrieb zuerst eigentümlich grosse Zellen in der verdichteten Milzpulpa, die er als epithelähnlich bezeichnet, die in Reihen und Haufen gelagert in lebhafter Wucherung begriffen sind; daneben fand er auch Wucherung an den Gefässendothelien, ferner bindegewebige Entartung und vereinzelte nekrotische Herde. Glockner (35), dem wir die neuesten Untersuchungen darüber danken, beschreibt in der Milz zahlreiche epitheloide Zellen, die mit den Gefässendothelien in Wucherung begriffen sind und ein Granulationsgewebe bilden, das mit dem bei der Tuberkelbildung die grösste Ähnlichkeit hat; doch fehlt ihm die Tendenz zum käsigen Zerfall, wohl aber geht es in narbengewebeähnliches, fibrilläres Bindegewebe über, sodass das Endresultat ein bindegewebiger Ersatz der Pulpa ist. Dieser Befund hat grosse Ähnlichkeit mit den an den Lymphdrüsen und der Milz sowohl, als auch den Knoten in der Leber und Lunge bei den oben angeführten Fällen scheinbarer Pseudoleukämie, welche sich als eigentümliche Formen von Tuberkulose erwiesen haben. Beide Befunde stimmen darin überein, dass sie keine Hyperplasie ergaben, sondern chronisch-entzündliche Veränderungen, die dem Granulationsgewebe am nächsten stehen. Es steht damit auch im Einklang, dass die betreffenden Krankheitsprozesse als chronisch-entzündlicher Natur aufzufassen und von der Pseudoleukämie auszuscheiden sind. Damit stimmt Referent mit Göppert (36), welcher dem Begriff „Pseudoleukämie" jede Berechtigung aberkennen möchte, überein, nicht aber mit letzterem.

Wird man in Zukunft die Diagnose Pseudoleukämie nicht mehr aufrecht erhalten, wenn die Obduktion Tuberkulose ergeben hat, oder wenn man eine

bei Pseudoleukämie klinisch verborgen gebliebene Lymphosarkomatose nicht ins Schema zwängen will, wird man ferner genauern Einblick in die Blutveränderungen bei den verschiedenen Prozessen gewonnen haben, so dass man wesentliches von zufälligem wird unterscheiden können, so wird die Kasuistik der Pseudoleukämie nicht mehr das verwirrende Bild darstellen, als es jetzt der Fall ist.

Bisher kann es noch nicht als erwiesen betrachtet werden, dass die Pseudoleukämie das Anfangsstadium einer Leukämie darstelle, wenn auch, wie erwähnt, Übergänge beobachtet worden sind. Troje (92) versuchte diesen Übergang durch Annahme eines regulatorischen Mechanismus für die blutbereitenden Organe zu erklären, welcher trotz Proliferation in den blutbereitenden Organen zunächst den Übertritt weisser Blutkörperchen hindere, dann aber insuffizient werde, zu erklären.

Myelom.

Klebs (50) behandelt in seinem Handbuch mit dem Lymphome auch das Myelom, „das infektiöse Lymphom des Knochenmarkes". Die Entwickelung lymphatischer Knötchen im Knochenmarke wurde mehrmals bei Pseudoleukämie (malignem Lymphom, Desmoidcarcinom) beobachtet, so von Schulz, von Lanneloque, von Revilliod (bei Zahn [110] citiert), wo sich bei markigen Drüsen im Mark des Oberschenkels lymphatische Einlagerungen fanden; sie können auch von diffusen Veränderungen des Markes begleitet sein, sei es dass dasselbe rot, graurot, oder eiterähnlich zerfliessend gefunden wird; der Befund von lymphatischen Knoten wurde auch mehrmals im Knochenmark bei anderen der Pseudoleukämie (malignem Lymphom) zugerechneten Fällen erhoben; sehr ausgebreitet, sich auf das ganze Skelett erstreckend war dies in einem Falle von Claus vorhanden: von der linken Tonsille ausgehendes malignes Lymphom (Lymphosarkom) des Halses, pseudoleukämische Hyperplasien der Milz und Einlagerungen in die Leber — dabei fanden sich im Periost des Schädels, der Wirbelsäule, des Beckens und des Femur, sowie auch im Marke und in der spongiösen Substanz zahlreiche Knoten und Neubildung von Knochensubstanz in Form von Sklerose der Spongiosa oder periostealer Auflagerungen daneben herdweise Usur; in einem anderen Falle von demselben Autor fanden sich bei Lymphosarkom der Bronchialdrüsen mit Ausbreitung desselben längs der Bronchien hanfkorngrosse Knötchen im Humerus und im Sternum neben graurötlichem Mark.

Es kommen auch Veränderungen des Markes allein vor, die als medulläre Pseudoleukämie aufgefasst werden; so beschrieb Runeberg (82) einen Fall, in welchem das gesamte Knochensystem ergriffen war; an den Wirbeln, Kreuzbein, Brustbein, Rippen war die Knochensubstanz bedeutend rarefiziert, die Corticalis auf äussert dünne Lamellen reduziert, das Mark

graurot, von pulpöser Beschaffenheit, stellenweise aber eiterartig zerfliessend. Ein anderer Fall, von Litten (58) mitgeteilt, der zu Lebzeiten die Zeichen höchster Anämie bot, ergab bei der Obduktion im Mark der grossen Röhrenknochen grüngelbe, zerfliessliche eiterähnliche und kleinere gallertartige Herde, die zwar als Sarkome gedeutet wurden, aber wohl nicht dahin zu rechnen sein dürften.

Die nur auf das Knochensystem lokalisierte Erkrankung, sei es die Entwickelung zahlreicher knotiger Einlagerungen, sei es eine mehr diffuse Veränderung, wurde als „Myelom" bezeichnet; der Ausdruck rührt von Rustitzky (83) her, welcher die Elemente der Tumoren mit denen des Knochenmarkes identifiziert, die Tumoren daher zunächst als mehr der Hypertrophie zugehörige, und gutartige Bildungen des Markgewebes auffasst; ebenso sieht Zahn in ihnen ebenfalls hyperplastische Wucherungen, hält aber den Prozess für bösartig, was durch das Übergreifen der Geschwulstbildung auf das Nachbargewebe und den schnellen Krankheitsverlauf offenbar erscheint. Die Geschwülste seien in Analogie zu stellen den malignen Lymphomen Billroths und ist die Affektion als ein hoher Grad von myelogener Pseudoleukämie zu bezeichnen. Klebs hat zwei Fälle beobachtet; nach ihm ist die Zusammensetzung der Knoten so wenig abweichend von der des Knochenmarkes, dass es bei oberflächlicher Beobachtung kaum gelingt, die makroskopisch veränderten grauroten Stellen von den normalen im mikroskopischen Bilde zu unterscheiden. Er beschreibt die die Tumoren zusammensetzenden Zellen als mit grossem chromatinreichen Kern versehen, bei schmalem Protoplasmahof; dieselben sind in ein weitmaschiges zartes Bindegewebsnetz gelagert; er betont endlich die reichlichen und weiten Bluträume, die vollständig einer eigenen Wandung entbehren, und nur die regelmässige, reihenweise Lagerung der das ganze Grundgewebe durchsetzenden Zellen an der Oberfläche der Bluträume erinnern stellenweise an endotheliale Bildungen. Von dieser reichlichen Vaskularisation vermutet Klebs, dass sie die Gelegenheit gebe zu einer reichlichen Invasion von Geschwulstzellen in das Blut, die bei dem einigemale erwähnten Auftreten von Leukämie bei der Myelombildung vielleicht stattgefunden haben.

Endlich hat Kahler (46) der klinischen Seite des multiplen Myeloms seine Aufmerksamkeit gewidmet; ausser dem neu konstatierten Befund von Albumose im Harne hebt er im Krankheitsbilde neben den Schmerzen die ganz charakteristische Erscheinung der Skeletveränderung, namentlich die Verkürzung der Wirbelsäule, das Auftreten einer Kyphose hervor, die sich auch im Falle Zahns, einem hierher bezogenen Falle Buchs (9), kleinzelliges Rundzellen-Sarkom der Markhöhlen, fanden. Der Befund des Knochenmarks konnte im Falle Kahlers nur an einigen Stellen erhoben werden, wonach sich das Knochenmark diffus verändert, in Tumormassen umgewandelt erwies, die mikroskopisch aus grösseren Rundzellen bestanden.

In den letzten Jahren erfuhr dieses so ziemlich einheitlich von verschiedenen Autoren aufgestellte Bild des Myeloms (medullärer Pseudoleukämie) eine Beschränkung durch das Bekanntwerden multipler nur auf das Knochensystem beschränkter Geschwülste, deren histologischer Bau nicht mit dem für die Myelome gegebenen übereinstimmte. Weniger ist dies bei den drei Fällen Wielands (105) der Fall, die ausser Anämie kein charakteristisches Krankheitsbild boten; die Tumorzellen unterscheiden sich von Zellen des Knochenmarkes durch ihre Konstanz in Grösse und Gestalt, durch die blasige Beschaffenheit des Kernes, Hervortreten eines Kernkörperchens und durch das Auftreten zahlreicher, schön ausgebildeter, grosser Spindelzellen; auf Grund dieser histologischen Beschaffenheit der Tumoren, ferner ihres raschen Wachstums und Überwucherns in benachbarte Weichteile spricht Wieland diese Fälle als primäre, multiple, myelogene Sarkome an.

Bemerkenswerter erscheint diesbezüglich der Fall Markwalds (62), welcher den bei letzterem mehrmals angeführten klinischen Verlauf: Schmerzen in sämtlichen Knochen, intermittierendes Fieber, starke Verkrümmung der Rumpfknochen, mässige Anämie und zunehmende Kachexie bot, während die in nahezu sämtlichen Knochen vorgefundenen, nicht sehr cirkumskripten Tumoren sich als Endotheliome erwiesen haben und zwar als intravaskuläre Endotheliome. Er vermutet, dass es sich in den Fällen Rustizky, Zahn, Kahler (mündliche Mitteilung Chiaris, der den Fall untersucht hatte), Wieland, Klebs, ebenfalls um dieselbe Geschwulstbildung gehandelt hat, während die Fälle Buch, Grawitz (37), Runeberg, Nothnagel (65) und Hammer (40) kleinzellige Rundzellensarkome gewesen sein sollen. Trotzdem schlägt Markwald für beide Kategorien die Beibehaltung des Namens Myelom vor. Referent möchte nach dem vorliegenden Materiale die Frage nur in so weit geklärt halten, dass es zweifellos multiple, primäre, myelogene Knochensarkome giebt, bei denen häufig die äussere Konfiguration der Knochen gar nicht verändert erscheint; dahin gehören die Fälle Wielands, das Endotheliom Markwalds, wahrscheinlich noch andere Formen; Ref. obduzierte z. B. einen Fall ausserordentlich im ganzen Knochensystem verbreiteter Tumoren, ohne aussen merkbarer Gestaltsveränderung mit Ausnahme einer aus dem rechten Darmbeinteller herausgewucherten Geschwulst medullarer Beschaffenheit. Sonst sassen sämtliche Tumoren in der Spongiosa der Wirbel, der Epiphyse und auch Diaphyse der Röhrenknochen, waren scharf umschrieben, weiss und graurötlich; mikroskopisch erwiesen sie sich als typische Rundzellensarkome, die nur die auf ihre myelogene Abstammung hinweisende Eigentümlichkeit besassen, dass sich mehrkernige Zellen vom Typus der Osteoklasten ziemlich häufig fanden; in Ermangelung eines nennenswerten Stromas, auch ohne einer besonders reichlichen Vaskularisation, dabei aber doch mit Gefässen, die eine eigene von den Geschwulstzellen verschiedene Zellwand besassen, konnten die Tumoren nicht als Myelome im Sinne der

Autoren, sondern nur als aus dem Knochenmark durch atypische Zellwucherungen entstandenen Sarkome aufgefasst werden. Für den Fall Runeberg ist es wohl nach der ganzen Beschreibung nicht wahrscheinlich, dass es sich um Sarkome handelte, und wenn Grawitz für seine Fälle den Fall Litten heranzieht und dieselben identifiziert, so ist auch für diese die echte Sarkomnatur mehr als zweifelhaft.

Der Fall Nothnagels (Lymphadenia ossea), welchen Referent genau kennt, ist bestimmt kein echtes Sarkom; er hat bezüglich des klinischen Verlaufes, des remittierenden Fiebers, der Knochenschmerzen, welche von verschiedenen Knochenpartien wandern, der zunehmenden Anämie eine grosse Ähnlichkeit mit dem Falle Hammers, nur dass in ersterem Falle die eigentümliche Gewebsproliferation vornehmlich zu einer über das ganze Skelett verbreiteten Osteophytwucherung in letzterem zu einer ebenso verbreiteten Sklerosierung und Eburneation führte; beide Fälle haben manches, was für einen infektiös-entzündlichen Charakter des Prozesses sprechen würde, weshalb wohl auch Hammer seinem Falle die Bezeichnung „Ostitis" zusetzte, wenn er ihn auch als multiple Knochensarkomatose auffasste. Der mehrmals bereits angeführte erste Fall Claus hat mit seinen Knochenauflagerungen in Begleitung der lymphosarkomatösen Infiltrationen mit dem Falle Nothnagel einige Ähnlichkeit, ist aber durch die daneben sich vorfindenden Usuren am Knochen, namentlich aber durch das Lymphosarkom der linken Tonsille und des Halses, die pseudoleukämischen Veränderungen der Milz und der Leber ganz wesentlich verschieden.

Die Frage des Myeloms im Sinne Zahns und Klebs harrt noch der Aufklärung; nur das eine lässt sich nach der Beobachtung Markwalds noch aussprechen, dass das scheinbar, charakteristische Krankheitsbild auch anderen multiplen Marktumoren, die zur Rarefizierung der Knochensubstanz führen, zukommt, namentlich was die Verkrümmungen der Wirbelsäule und die Verkürzung des Rumpfes anbelangt.

Chlorom[1]).

Eine selbständige Stellung unter den besprochenen lymphatischen Neubildungen, besonders der Leukämie, Pseudoleukämie und der multiplen Myelome beansprucht die als Chlorom, auch Chlorolymphom oder Chlorosarkom benannte Geschwulst; der rein lymphomatöse Bau, das multiple Auftreten (in allen besser gekannten Fällen) und hierbei die Ausbreitung über die Gewebe, welche in besonderer Beziehung zum Lymphsystem stehen, begründen nach Recklinghausen (72) die Zugehörigkeit zur obigen Gruppe — die eigentümliche Färbung, welche die Geschwulstbildung auszeichnet, und ein bei jedem Falle immer wiederkehrendes klinisches Verhalten berechtigen zur Abtrennung.

1) Vergl. auch diese Ergebnisse. Jahrg. II. Bericht von Lubarsch. S. 555—588.

Das Chlorom kommt häufig im frühen Lebensalter vor; 7 Fälle betrafen Individuen unter 8 Jahren, das jüngste war 4 Jahr alt, aber 5 Fälle waren über 20, einer 28 und einer 44 Jahr alt; der Krankheitsverlauf ist meist kurz, die durchschnittliche Dauer beträgt 5 Monate (aus 12 Fällen).

Das Chlorom ist nicht nur ausgezeichnet durch die grüne, grüngelbe, auch erbsen- und grasgrüne Färbung, sondern es ist auch der Sitz der Geschwulst als geradezu charakteristisch zu bezeichnen; ausserordentlich bevorzugt sind nämlich das Periost der Gesichts- und Schädelknochen, namentlich die Orbita und ihre Umgebung; nach einer Zusammenstellung von Dock (24) welche ca. 17 Fälle begreift, enthielt die Schädeldecke in 12, die Dura mater in 15, die Orbita in 13 Fällen grüngefärbte Geschwulstmassen, weniger häufig sind ergriffen: das Periost der Wirbel und Rippen (5 Fälle), das Knochenmark 4 Fälle, die Leber (4), die Milz (3), die Nieren (8), dann folgen die meseraischen Drüsen, Magen, Darm, Lunge, Herz, Mediastinum, cervikale und bronchiale Drüsen etc., auch Brustdrüse, das innere und äussere Ohr (Taubheit ist ein häufig wiederkehrendes Symptom).

Die Geschwulst besteht, wie bereits angedeutet, aus einem bindegewebigen Retikulum und zahlreichen in dasselbe eingelagerten runden Zellen vom Charakter der Lymphocyten, derselben Grösse oder auch grösser; das Retikulum kann stellenweise dichter sein. Diesen Befund erhoben die letzen Untersucher Dock und Höring (44), wie er von den früheren Autoren gemacht worden ist. Früher jedoch und zwar bis zu Huber (45), Chiari (13) wurden die Geschwülste dem Sarkom und zwar dem Rundzellensarkom zugezählt. Recklinghausen nahm bei seinem Falle Gelegenheit, auf den Fall Waldsteins (99) und auf die Beziehungen zur Leukämie hinzuweisen, welche in seinem Falle durch den beträchtlichen Milztumor, das Auftreten Charcot-Zenkerscher Krystalle noch gesteigert war; mit Recht macht Recklinghausen auch auf die Häufigkeit der Tumorbildung in der Orbita, den Augenlidern, bei beiden Prozessen aufmerksam.

Höring, in dessen Fall die Geschwulst in der Parotidengegend, begonnen, Carotis und Vena jugularis umwachsend, nach dem Schädel vorgewuchert hatte, schliesst sich Recklinghausen so weit an, dass das Chlorom, welches doch eine einheitliche spezifische Affektion sei, allerdings in klinischer Beziehung in wechselnder Form wie die leukämischen und pseudoleukämischen Tumoren auftrete. Höring bezeichnet daher die Geschwulst als Chlorolymphom (Chlorolymphosarkom).

Dock erhob in seinem Falle einen Blutbefund, welcher einem leukämischen entsprach und zwar mehr dem bei der lymphatischen Leukämie: rote Blutkörperchen zu weissen 1:5, starke Vermehrung der Lymphocyten, relative Verminderung der polynukleären Leukocyten (65 %), wenige grosse mononukleare, keine Myelocyten.

Die Frage nach der Natur des Pigmentes ist noch nicht gelöst; bekanntlich sprachen Huber und Chiari dasselbe als Fettpigment an, speziell basiert auf das Vorkommen glänzender Körperchen, deren Ausziehbarkeit durch Alkohol, Äther, die Reaktion auf Osmiumsäure. Höring bestätigt diesen Befund, während Recklinghausen die Färbung als Parenchymfarbe wie Virchow auffasst und beispielsweise an die Farbe grünen Eiters erinnert. Waldstein konnte den Farbstoff nicht durch Alkohol, noch durch Äther oder Chloroform extrahieren, nur mittelst Ammoniak; da Waldstein, dort die Pigmentierung am deutlichsten fand, wo andere Anzeichen von Blutungen im Gewebe zu erkennen waren, hält er das Pigment für hämatogenen Ursprungs. Im Falle Waldsteins waren ebenso wie bei Recklinghausen jüngst geschwollene Lymphdrüsen bereits grün gefärbt. Dock hat keine speziellen Untersuchungen angestellt, doch hält er die Erscheinung für auffallend, dass in seinem Falle wie im Falle Chiaris die Tumoren zwar im Alkohol erbleichten, aber die Nieren ihre grüne Färbung lange Zeit behielten; nach mehr denn einem Jahre dauernden Aufenthalt in absolutem Alkohol zeigten die Epithelien der Harnkanälchen eben so viel Pigment wie anfänglich; er vermutet darin eine 2. Modifikation des Farbstoffes. Behring und Wicherkiewicz (11) hatten einen bedeutenden Chlorgehalt in den Geschwülsten ihres Falles gefunden (128 pro mille Trockensubstanz); sie bringen diese Thatsache mit der Beobachtung in Verbindung, dass zähes Sputum, eingedickter Eiter sich ihnen mit Chlor grasgrün färbte.

In zahlreichen Details treten ausser den skizzierten Momenten Ähnlichkeiten mit der Pseudoleukämie und Leukämie hervor, so z. B. schloss sich im Falle Chiaris die Erkrankung an Zahnkaries an und trat die erste Drüsenschwellung an der Seite des gezogenen Zahnes auf, oder bei während der Krankheit bestandener Anämie tritt kurz vor dem Tode eine leukämische Blutbeschaffenheit auf. Diese Anklänge erfuhren noch eine Bereicherung durch die interessante Beobachtung Hörings, welcher in der erweichten Bronchialdrüse seines Falles, Tuberkelbacillen fand, also ähnlich wie bei manchen Pseudoleukämien; daneben war aber die Drüse zugleich auch chloromatös, was die sogar intensiv grüne Färbung dokumentierte. Höring hält den Befund für Kombination; verkäste Drüsen finden sich bei Kindern doch sehr häufig.

Wollte man nun auch dem Lymphosarkom nicht in der oben dargestellten Weise eine separate Stellung im onkologischen Systeme zuweisen, so würde es sich doch jedenfalls empfehlen, dasselbe wenigstens histologisch — und wohl auch histogenetisch — vom Sarkom zu trennen, es nicht mit anderen Sarkomen, Spindelzell-, Rundzellsarkomen, gleichzustellen, daher auch nicht von

„Sarkom“ zu sprechen, wo es sich um ein Lymphosarkom oder eine nahestehende Form (z. B. Chlorom) handelt. Zum Teil ist dieser Gebrauch wohl eine Folge der Billroth-Winiwarterschen Terminologie, welche Lymphosarkom und Sarkom der Lymphdrüsen identifizierte. Sieht man aber auch von den Lymphdrüsentumoren und den Gewebsbildungen bei der Pseudoleukämie — malignes Lymphom — ab, so heben fast alle Autoren auch beim Lymphosarkom am histologischen Aufbau das Vorhandensein eines Retikulums hervor, nach Art des im lymphatischen Gewebe vorfindlichen, in welches die rundzelligen, lymphatischen Elemente eingelagert sind. Diese Zellen unterscheiden sich manchmal von den gewöhnlichen Lymphzellen nicht, können aber grösser, gelegentlich auch mehrkernig sein, und in seltenen Fällen finden sich auch Riesenzellen. Virchow stellte die grosszelligen Formen der einfachen Lymphome in einen ähnlichen Gegensatz, wie die Sarkome zu den Fibromen und hält damit den Namen „Lymphosarkom“ für um so passender. Auch Kundrat betont das retikulierte Grundgewebe mit eingelagerten lymphoiden Zellen, hebt aber hervor, dass die Ausbildung durch unregelmässige Anordnung des Gerüstes, schwächere oder mehr fibröse Ausbildung desselben, Reichtum und Grösse der Zellen erheblich vom Typus abweicht.

Wie aber bereits erwähnt, ist auch in der neuesten Litteratur eine variable Namensbezeichnung trotz histiologscher Befunde noch gang und gäbe. Romberg (79) bezeichnet einen Tumor des vorderen Mediastinums, der sich durch sein spärliches fibrilläres Stützgewebe mit kleinen, einkernigen Rundzellen als Lymphosarkom kennzeichnete, als kleinzelliges Rundzellensarkom, nennt ihn aber in der Publikation Lymphosarkom im Sinne Billroths (identisch mit Sarkom der Lymphdrüsen); Palma (68) nennt einen Tumor der Thymus, der sich auf die Pleura erstreckte, in dessen histologischer Struktur allerdings grössere runde Kerne an den protoplasmaarmen Rundzellen, aber doch ein deutliches Retikulum beschrieben werden, Sarkomatose; beide Fälle würden der besonderen Gruppe des Lymphosarkoms angehören, mit pseudoleukämischen Veränderungen an Drüsen und Milz.

Speziell wäre noch der Thymusaffektion bei Leukämie zu gedenken. Grawitz (38) hat einen solchen Fall als Lymphosarcoma thymicum bezeichnet, da die in ihrer Form zwar erhaltene Thymus im vorderen Mittelfell sich in ihren Grenzen nicht mehr durch die Präparation feststellen liess. Es bestand dabei beträchtliche Hyperplasie der Milz und Grawitz fasst mit Virchow, Mosler u. a. die Milzveränderung als das Primäre auf, woran sich die Hyperplasie der Thymus mit beginnendem Sarkom derselben geschlossen hätte; diese beiden Organe allein haben das Bild der Leukämie hervorgerufen. Berücksichtigt man nun, dass die leukämische Hyperplasie der Lymphdrüsen, welche eine bindegewebige Kapsel besitzen, über letztere hinausgreifen kann (Orths malignes leukämisches Lymphom), so erscheint ein derartige Erscheinung bei einem kapsellosen Organ wie der Thymus nicht so auffallend und so ab-

norm, dass eine derartige leukämische Hyperplasie, was doch im Falle Grawitzs vorliegt, bereits als Sarkom zu bezeichnen wäre.

Bei den harten und derberen Formen des Lymphosarkoms findet sich eine Verstärkung des Retikulums, auch Züge eines faserigen, sklerotischen oder hyalin veränderten Bindegewebes. Es werden nun auch grössere Zellen, Riesenzellen, beschrieben und es erübrigt noch auf diesen histologischen Befund näher einzugehen; bereits Virchow, dann Billroth führen solche Zellformen an; während es bei Billroth höchst wahrscheinlich ist, dass sich die Beschreibung auf sein malignes Lymphom bezieht, geht dies bei Langhans (56), welcher eine detaillierte mikroskopische Untersuchung seinem von ihm malignes Lymphosarkom benannten Falle anschliesst, aus dem Falle selbst hervor. In diesem histologischen Befunde sind hervorzuheben: „Grössere Zellen mit 2—4 und mehr Kernen und etwas dunkelkörniger Zellsubstanz," ferner „wirkliche Riesenzellen von länglicher Form", „feinkörnige oder homogene, glänzende, nirgends deutlich faserige Grundsubstanz". Berücksichtigt man nun, dass die Lymphdrüsen auf der Schnittfläche glatt, grauweiss oder gelblich, als mässig transparent, zwar nicht verkäst aber hier und da von drüben Partien durchsetzt beschrieben werden, dabei sehr derb waren, die Knötchen der Milz „weiss, weissgelblich, sehr derb, von mittlerer Transparenz", die der Leber derb, eine trockene Schnittfläche zeigten, so erinnert man sich notwendig jener bereits besprochenen Fälle, die sich durch den Nachweis von Tuberkelbacillen in den Drüsen, in den Knoten der Milz und der Leber als tuberkulöse Prozesse, wenn auch eigentümlich geartete, entpuppt haben. Leider sind eine Anzahl histologischer Befunde, in welchen nur von Lymphdrüsenhyperplasie mit Verdichtung oder chronischer Lymphadenitis die Rede ist, für eine Beurteilung unverwendbar; Ricker (75) jedoch giebt in seinem Falle: recidivierende, umfängliche Drüsenschwellung am Halse bei einem 10jährigen Kind, wobei sich bei der Obduktion noch in Lunge und Nebennieren ziemlich grosse Tumoren fanden, von denen erstere ein käsiges Centrum besassen, letztere in den Wirbelkanal gewachsen und Rückenmarkskompression verursacht hatten, einen genauen histologischen Befund; er fand chronisch entzündlich veränderte Lymphdrüsen mit reichlichem Bindegewebe, grossen endothelialen Zellen mit chromatinarmen Kernen und kleine Lymphocyten, keine Andeutung von Sinus, von Keimcentren; häufig Zellen mit 5—6 nebeneinander liegenden Kernen vom Typus der Endothelien, nicht wirkliche Riesenzellen; solche fanden sich um das verkäste Centrum, ebenso auch Tuberkelbacillen. Ricker betrachtet den Fall als „Sarkom", hält aber den Tuberkelbacillus für den Erreger des ganzen Prozesses. Referent hält diese Auffassung für zu weit gegangen; der histologische Befund ergiebt durch die Vielgestaltigkeit der Zellformen, die Bindegewebsentwickelung einerseits, die retrograden Metamorphosen anderseits, doch nur ein entzündliches Gewebe, oder vielleicht ein Granulationsgewebe mit den Eigentümlichkeiten jenes der

spezifischen Granulationsgeschwülste. Auch ein solches Gewebe kann ähnlich einem malignen Tumor durch verschiedene Gewebe weitergreifen und eigene Erfahrung zeigte, dass ein Einbruch in den Wirbelkanal an einer Stelle zu einer weitausgedehnten tuberkulösen Pacchymeningitis führen kann. Auch die Abwesenheit typischer Tuberkelknötchen, wenn dies auch eine sehr besondere Erscheinung ist, dürfte nicht ausreichen, die Gewebsbildung als sarkomatöse zu bezeichnen. So überaus häufig das tuberkulöse Gewebe eine gewisse typische Zusammensetzung zeigt, so kann es in einer allerdings verschwindend kleinen Anzahl von Fällen gewisse Abweichungen bieten, namentlich, darin, dass es nur wenig oder gar nicht verkäst; so kommen an der Dura mater cerebr. tuberkulöse Granulationstumoren vor, welche selbst nicht verkäsen, auch den Knochen nicht infiltrieren, sondern denselben durch Usur perforieren (Kundrat [55], Eiselsberg [30]); Hirntuberkel, welche gemeinhin ausgedehnt verkäsen, können fibrös werden, vielleicht auch zu Gliawucherung führen, obwohl Reich (73) die in seinem Falle vorgefundene als Gliom für selbstständig hält; nach einem eigenen Falle wäre die Möglichkeit nicht ganz auszuschliessen. Bei solchen Fällen tritt eine geschwulstartige Natur des tuberkulösen Prozesses, ähnlich wie bei manchen syphilitischen Geschwülsten (Gummen der Muskel, des Hodens, der Orbita) in den Vordergrund. Dieselben sind aber abgesehen von der Ätiologie auch histologisch noch weit entfernt vom echten Sarkom, welches in seinen Zellelementen eine gleichartige Zusammensetzung und eine dauernd unfertige Beschaffenheit zeigt; würden, um beim Falle Ricker zu bleiben, z. B. die endothelialen Zellen und ihre mehrkernigen Formen ausschliesslich zur Proliferation gelangen und schliesslich die Tumoren zusammensetzen, so läge ein echtes Sarkom vor.

Es wird sich daher empfehlen, einstweilen für die histologische Beschaffenheit des Lymphosarkoms den Typus im normalen retikulierten lymphoiden Gewebe festzuhalten, welcher durch unregelmässige Anordnung, Grösse der Zellen, quantitativ wechselnde Ausbildung des Gerüstes, eine atypische Entwickelung erfährt und bis auf weiteres das Vorkommen besonderer Zellformen, namentlich von Riesenzellen im Zweifel zu belassen, bis die zu entscheidenden Fragen der Zugehörigkeit jener zweifelhaften Formen entschieden ist.

Auch die Untersuchung auf granulierte Zellen hat kein spezifisches Resultat gegeben. Kanter (47) fand wohl in einem typischen Falle von malignem Lymphom eine grosse Zahl eosinophiler Zellen, konstatierte aber solche ebenso reichlich auch bei anderen Erkrankungen wie bei Tuberkulose der Lymphdrüsen. —

Die Ätiologie der besprochenen lymphatischen Neubildungen ist uns, wie in der Einleitung schon hervorgehoben wurde, unbekannt. Ausser dieser Unkenntnis, sagt Perls, lässt sich nur die Thatsache angeben, dass Verlauf und anatomische Ausbreitung mit grosser Wahrscheinlichkeit nicht auf eine

Entstehung durch mechanische Insulte, auch nicht durch Wucherung „verirrter Keime", sondern durch irgend eine — uns auch jetzt noch unbekannte — Giftwirkung, die wir uns aber auch nicht bei allen als Wirkung eines Contagium vivum zu denken haben, hinweisen.

Die embryonale Theorie, welche bei einer Anzahl Sarkomformen Anhaltspunkte findet, hat bei den lymphatischen Neubildungen kaum welche; es soll wohl nach Bednař (Lehrbuch der Kinderkrankheiten) eine Hypertrophie der Leber, Milz, Mesenterialdrüsen angeboren vorkommen, wie Meyer citiert, doch ist der Passus nicht klar. De Ruyter (84) beschrieb ein kongenitales Lymphosarkom der Leber und beider Nebennieren bei einem 10 Tage alten Kinde; immerhin scheinen dies seltene Fälle zu sein. Im allgemeinen lässt sich sagen, dass wie sonst die Lymphosarkome sich wesentlich von den echten Sarkomen unterscheiden, ihnen auch alle Momente für jene Ätiologie fehlen.

Gewiss trägt für die vermutete Annahme eines infektiösen Ursprunges des Lymphosarkoms, mit dem sich manche Erscheinungen des klinischen Verlaufes so gut vereinigen liessen, neben der seinerzeitigen Zusammenstellung desselben mit solchen lymphatischen Neubildungen, die wir dann als Infektionsgeschwülste erkannt haben, auch die Art des Verlaufes bei: die von einer Region ausgehende, allmählich die benachbarten Drüsen, endlich enfernter gelegene begreifende Schwellung bei der Pseudoleukämie, die in einem System namentlich am Ernährungstrakte mehrfach und successiv auftretenden Lokalisationen beim Lymphosarkom, während die anderen Gewebe und Organe gänzlich frei bleiben. Diese Umstände forderten wohl auch zur Untersuchung in dieser Richtung auf. Man kann aber mit Bestimmtheit sagen, dass die Bakterienfunde Majocchis und Picchinis (60) (Kokken, auch Bacillen), Maffuccis (59) (Streptokokken), Roux und Lannois (81), sowie Vedrellis (94) (Staphylokokken) ebensowenig mit der Ursache dieser Krankheitsprozesse zu thun haben, als dieselben Bakterienfunde bei Leukämie, Mycosis fungoides mit diesen Krankheiten im Konnex stehen; sind ja doch auch Fälle untersucht worden, in welchen sich keine Bakterien gefunden haben. Der Weigertsche Befund Tuberkelbacillen ähnlicher Stäbchen bei Pseudoleukämie wurde bereits hervorgehoben, ebenso die sich daranschliessenden Untersuchungen anderer, welche uns tuberkulöse Prozesse kennen gelehrt haben, die von der Pseudoleukämie (malignem Lymphom) auszuschliessen sind.

S. Flexner fand in seinem Falle multipler Lymphosarkome des Darmkanales (Lymphosarkomatose) eigentümliche runde und ovale Körperchen, von der Grösse eines Dritteils bis eines halben roten Blutkörperchens, die einen mit Eosin tingierbaren schmalen Protoplasmasaum und einen von Hämatoxylin gefärbten centralen Körper zeigten; sie fanden sich nicht in anderen Zellen, aber wohl an allen erkrankten Partien des Magens, Darmes, der Leber

und der Niere, besonders reichlich sind sie zwischen den lymphoiden Zellen der älter affizierten Stellen. Flexner vermutet in ihnen tierische Parasiten, vielleicht Protozoen, kann aber die Möglichkeit, dass sie keine Parasiten sei . und für die Ätiologie des Prozesses belanglos sind, nicht ausschliessen.

Eigentümliche Zelleinschlüsse hatte Mannaberg (61) in jüngster Zeit in den weissen Blutzellen bei einem Falle lymphatischer Leukämie beobachtet; auch er konnte sich über die Natur derselben kein Urtheil schaffen.

Delbet (22) züchtete in einem Falle multipler Lymphadenombildung aus dem Blute der Milz Bacillen, welche beim Hunde kleine torpide Abscesse mit Abmagerung hervorriefen; das Tier wurde nach einem Monate getötet und fanden sich die Lymphdrüsen sowohl der Bauch- und Brusthöhle als auch an anderen Körperstellen vergrössert. Ähnliche Befunde bieten sich nun gar nicht selten bei verschiedenen Infektionserkrankungen, machen aber noch keine Pseudoleukämie aus, wenn sie auch nicht ausschliessen lässt, dass sie vielleicht in einem entfernteren Zusammenhang stehen.

Gehen wir nämlich den Gelegenheitsursachen nach, an welche sich die pseudoleukämische Drüsenschwellung anschliesst, so finden wir nicht so selten als Beginn eine Drüsenschwellung, die von einem lokalen peripheren Reizungszustande herrührte; darauf machte bereits Trousseau aufmerksam, der eine Coryza oder eine Tonsillitis als Ausgangspunkt der Affektion beobachtete. Andere betonten in ähnlicher Weise kariöse Zähne. Einen interessanten Fall in der neueren Zeit teilte Köhler (52) mit: bei einem 32jährigen Manne entwickelte sich nach einem Fliegenstich am linken Handrücken eine Schwellung der Achsel- und der Halsdrüsen; Ende Juli 1890 fanden sich in beiden Achselhöhlen faustgrosse Tumoren; die linksseitigen wurden exstirpiert, ihre Untersuchung ergab Lymphosarkom, es bestand Leukocytose. Im Verlauf weiterer sechs Wochen war fast nichts von den früheren Tumoren zu fühlen. Im November 1891 (ein Jahr später) entstanden grosse Tumoren in beiden Leistengegenden und im Becken, welche sich innerhalb acht Tage entwickelt hatten; dabei bestand wieder Leukocytose, gutes Allgemeinbefinden.

Allerdings finden wir Pseudoleukämie (malignes Lymphom) häufig bei sonst gesunden, kräftigen Individuen, überwiegend häufiger bei Männern als bei Frauen (8:1 nach Crocque, nur 2:1 nach Meyer [63]); doch finden sich auch ausser den angeordneten lokalen Prozessen, andere, Allgemeinerkrankungen vorausgegangen: in sieben Fällen (nach Meyer) Febris intermittens; nach Abdominaltyphus, nach Diphtherie (Roth [80]) wurde die Erkrankung auch beobachtet; dem könnte Referent einen Fall bei einem 20 Monate alten Kinde anschliessen, in welchem sich nach Scharlach eine Schwellung sämtlicher, auch der inguinalen Drüsen, der Leber und der Milz (290 Gramm schwer) entwickelt hatte und sich in letzteren Organen die

lymphatischen Infiltrationen und Hyperplasien in typischer Weise vorfanden; keine Blutveränderung.

Wir hätten uns in solchen Fällen verschiedene Möglichkeit vorzustellen; das einemal könnten bakteritische Substanzen den Reiz bilden, welcher die Drüsenhyperplasie zur Folge hat; wir wissen, dass dieselben ausser ihrer lymphagogen Wirkung auch einen formativen Reiz für Leukocyten bilden (Römer [77]), wir wissen aus den ersten Buchnerschen Experimenten, dass die Lymphdrüsen durch derartige, lösliche Bakteriensubstanzen (Proteïne) in einen Reizungszustand versetzt werden: die Injektion einer minimalen Menge des Proteïns des Pneumoniebacillus erzeugt ausser Fieber lokal lymphangoitische Streifen und Schwellung der zugehörigen Drüsen. Es können auch schädliche Produkte anderer Art (aus Gewebszerfall?), die im lokalen Herd sich entwickelt haben, den Reiz auf die Lymphdrüsen ausüben; so nehmen Spitschka (88), Eliasberg (31), welche den Eiter venerischer Bubonen konstant bakterienfrei fanden, an, dass ein an die weissen Blutkörperchen gebundenes Gift die Schädlichkeit bilde. Zuerst lokal entwickelt werden derartige Giftsubstanzen, bakteriotoxische und andere, zunächst auf die zugehörigen, dann auf die benachbarten Drüsen, endlich überhaupt auf das lymphatische Gewebe des Körpers einwirken.

Durch Bizozzero ist bekannt, dass in den Lymphomknoten der Leber, und auch in den interstitiellen Infiltraten Kernteilungen vorkommen; wir fassen daher mit Berechtigung die lymphatischen Wucherungen in den Organen, seien es Knoten oder Infiltrate als zwar nicht aus dem lokalen Bindegewebe, wohl aber aus sonst unbemerkten und auch nicht bemerkbaren Resten oder Spuren lymphatischen Gewebes gewuchert auf, weshalb auch die für derartige Bildungen gewöhnlich gebrauchte Bezeichnung als „Metastasen" unrichtig ist und wohl nur die spätere oder sekundäre Entwickelung besagen soll. Es dürfte ferner keinem Zweifel unterliegen, dass die Ausbreitung und die Verbreitung lymphoiden Gewebes in gewissen Organen und Geweben sehr inkonstant ist; so hat man manchmal, auch in Fällen, wo keine lymphatische Diathese besteht, Gelegenheit in der Leber und in der Niere miliare Lymphknötchen zu sehen; bei Reizungszuständen im Lymphapparate können solche eine merkbare Grösse erreichen; so erinnert sich Referent eines Falles von Prurigo, bei dem sich neben den typischen, chronischen, indurativen Lymphdrüsenschwellungen bis über hanfkorngrosse Lymphomknoten in den Nieren fanden. Das seltene Vorkommen von Lymphknötchen an gewissen Orten, z. B. der Harnblase dürfte daher rühren, dass daselbst lymphatisches Gewebe gewöhlich nicht vorkommt. Ähnlich könnte es sich mit den Brustdrüsen verhalten, in welchen gerade lymphosarkomatöse Tumoren beschrieben worden (Kundrat, Ricker, Romberg u. a.); auch hier scheint lymphoides Gewebe nur individuell vorzukommen.

Ähnlich individuell verschieden verhält sich auch die Reizbarkeit des lymphatischen Gewebes; die tägliche Erfahrung, kann man sagen, zeigt derartige Beispiele, wie das eine Individuum auf dieselbe Infektion, sagen wir z. B. Streptokokkeninfektion, nur mit Lymphangiostis ohne nennenswerte Drüsenschwellung reagiert, während ein anderes nicht nur Schwellung der zugehörigen, sondern auch benachbarter Lymphdrüsen zeigt.

Endlich wäre noch zu gedenken, dass auch ein funktioneller Reiz, gegeben durch die Ansprüche zur Regeneration, welcher gerade nach schweren Infektionskrankheiten an die blutbereitenden Organe gestellt wird, zur Ursache für eine das Mass überschreitende Hyperplasie wird.

Von den Grawitzschen Fällen von Erkrankung des Knochenmarkes war der eine eine schwere Anämie nach Typhus, der andere (Fall Litten) eine Anämie nach Puerperium und langdauernde Laktationsperiode, also Fälle, in denen es nahe liegt, in der vorausgangenen Konsumption des Blutes und den damit sich ergebenden Regenerationsprozessen die Gelegenheitsursache für eine geschwulstartige Proliferation zu suchen. Dass im Gefolge schwerer Infektionskrankheiten, wie namentlich des Abdominaltyphus sich überhaupt lebhafte Regenerationen in den Organen entwickeln, zeigt die von Gelmuyden (34) konstatierte Häufigkeit lymphoiden Markes (25 %).

Es liegt nun aber auch nahe, in derartigen Prozessen, welche sich aber nur örtlich bei andauernden Reizungszuständen des lymphatischen Apparates abspielen, wo es schliesslich zur partiellen Verödung lymphoiden Gewebes etc. gekommen ist, in ähnlicher Weise, wie es bei manchen autonomen Neubildungen chronische Irritationszustände, Narbenbildung u. s. w. eines Organes[1]) sind, ein occasionelles, aber nicht zu gering zu schätzendes Moment für die Entwickelung lymphatischer Wucherungen zu suchen. Ein derartiger Zusammenhang drängt sich bei manchen Formen der Lymphosarkomatose auf; so namentlich beim mediastinalen Lymphsarkom, welches von den bronchialen und hinteren mediastinalen Drüsen ausgeht, die häufig narbig-schwielig, schiefrig induriert sind, nicht nur infolge tuberkulöser Affektionen, sondern auch infolge der verschiedenen Reizungszustände, welche das Atmungsorgan treffen, die Pneumokoniosen etc. Sehr bemerkenswert ist in dieser Beziehung die sogen. Bergarbeiterkrankheit in Schneeberg in Sachsen. In den dortigen Kobaltgruben wurde bei den Bergleuten häufig eine Lungenkrankheit beobachtet, die man zuerst für Lungenkrebs gehalten, die aber von Wagner (98) als Lymphosarkom erkannt worden ist, und über welche auch von Cohnheim und Weigert Obduktionsbefunde vorliegen; es handelt sich um Tumoren der Lunge, des hinteren Mediastinums, welche längs der Bronchien, diese umscheidend und infiltrierend wuchern, entsprechend den auch sonst bekannten Fällen, wie solche von Ribbert, Claus u. a. beschrieben sind, auf die Pleuren

---

1) Vergl. d. Jahresbericht I. 1895, Allg. path. Morpholog. etc. S. 459 ff.

übergreifen, auch auf Leber und Milz sich verbreiten. Nach Härting und Hesse (39) waren 75 % der Gesamttodesfälle unter jenen Grubenarbeitern auf diese Krankheit zurückzuführen, ja diese Autoren kommen direkt zum Ausspruche, dass alle Arbeiter, die dauernd dort beschäftigt sind, schliesslich daran zu Grunde gehen, frühestens nach 20jährigem Einfahren in die Gruben.

Es sollen in den Jahren 1869—71 im Durchschnitte 63, von 1872—1874 47, 1875—77 40 Krebsfälle im Jahre vorgekommen sein. Cohnheim nahm eine infektiöse Ursache, ein organisiertes Gift an, welches die Bergleute in den Gruben aufnehmen; Cohnheim (18) meinte dies auch deshalb, weil in den Gruben anderer Länder, wo dieselben Metalle gefördert werden, die Krankheit nicht vorkomme. Härting und Hesse finden die direkt schädigende Ursache im Arsen, welcher in allen dort vorkommenden, nicht schwefelhaltigen Verbindungen enthalten ist, inhaliert wird, in den Lymphstrom und in die Bronchialdrüsen gelangt und eine permanente chemische Reizung veranlasse; von den anderen Metallen der dortigen Erze, Wismuth, Kobalt und Nickel ist eine starke chemische Reizung nicht bekannt, während das Arsen eine solche besitzt; in anderen Gruben werde Schwefelarsen, eine völlig unlösliche Verbindung, gefördert, nur in Schneeberg Arsen-Kobalt. In Modum und Dobschau treten Kobalt und Nickel in anderen Verbindungen auf, auch sei der Abbau anders; ebenso verhalte es sich mit den Gruben Joachimsthal und Leogang.

Die genannten Autoren schreiben also die Ursache einer ganz besonderen Arsenverbindung und auch den Abbauverhältnissen zu, welche mit einer enormen Staubentwickelung einhergingen; auf die Änderung dieser Verhältnisse (feuchte Bohrlöcher), Einführung von Ventilation etc., soll die in ihrer Beobachtungszeit eingetretene Verminderung der Erkrankungs- resp. Todesfälle zurückzuführen sein. Leider konnte Referent keine späteren Mitteilungen über dieses interessante Vorkommnis auffinden. Bekanntermassen besitzen die verschiedenen Staubarten eine verschiedene Reizintensität sowohl auf das Lungengewebe als auch die Drüsen und es ist nicht nicht auszuschliessen, dass unter einer besonderen chemischen Giftwirkung derartige Gewebswucherungen entstehen. Im allgemeinen würde auch kein Widerspruch darin zu finden sein, dass Wagner einmal einen Endothelkrebs und Cohnheim in einem solchen Falle einen wirklichen Lungenkrebs gefunden hat.

Auch die relative Häufigkeit der Lymphosarkomatose des Intestinaltraktes, die häufig multipel, in seltenen Fällen sogar mit der Bildung zahlreicher Tumoren und Infiltrate im Magen und Darm einhergeht, könnte ausser in parasitären, in toxischen Substanzen, welche mit der Nahrung eingeführt oder während der Verdauung gebildet werden, in Zusammenhang stehen. Schur und Burian (10) fassten die Lymphapparate des Darmes als seine regionären Lymphdrüsen, welche mit der Verdauung selbst nichts zu thun haben, wohl aber als Schutzapparate gegen die von aussen andringenden toxischen und

bakteriellen, oder in ihrer Wirkung noch ganz unbekannte Stoffe auf. Bei dieser Gelegenheit sei erwähnt, dass es auch Theorien giebt, welche die Leukämie, die perniciöse Anämie auf Antointoxikationen vom Darmtrakte zurückführen (Vehsemayer [95], Wiltschur [106]).

Über den Zusammenhang mit Tuberkulose wurde bereits mehrmals speziell bei der Pseudoleukämie Erwähnung gethan. Claus findet allem Anscheine nach einen gewissen Zusammenhang zwischen Lymphombildung (malignes Lymphom) und Tuberkulose der Lungen. Im allgemeinen muss wohl erinnert werden, dass bei der enormen Häufigkeit der Tuberkulose der Lungen und der zugehörigen Drüsen, die Lymphosarkomatose doch zu selten zu beobachten ist, als dass man mehr als eine Kombination annehmen dürfte. Für Fall II seiner Publikation nimmt Claus auch eine solche an. Übrigens wurde oben in den histologischen Bildern der unter der Form einer Pseudoleukämie einhergehenden Drüsentuberkulose der Zellformen bereits gedacht, welche bereits ein atypisches, mehr tumorzellenartiges Gepräge haben, namentlich durch die grossen chromatinreichen Kerne, so dass man eine Gewebsproliferation vor sich hat, die allem Anscheine nach an der Grenze einer echten Neubildung stehen; so lange aber diese Zellen nicht eine selbstständige Entwickelungsfähigkeit besitzen, sondern nur ein gewisses Entwickelungsstadium vorstellen, von dem aus sie retrograden Metamorphosen anheimfallen, kommt es nicht zur wirklichen Geschwulstbildung. So sehen wir uns immer gezwungen, auf eine gewisse Disposition zurückzugreifen. Diese Disposition haben wir uns aber weniger als eine angeborene, denn als eine erworbene vorzustellen; sie wird durch Allgemeinzustände, Ernährungsanomalien, Erschöpfungszustände, Kachexien etc., auch durch gewisse Krankheitsprozesse erzeugt. Dafür spricht geradezu die Häufigkeit, in welcher sich gewisse Erkrankungen (dieser Gruppe) kombinieren. Referent hat bei Besprechung der Mycosis fungoides darauf aufmerksam gemacht, dass sich dieselbe mit Pseudoleukämie kombinieren kann; mehr noch gilt dies von der Lymphosarkomatose. Die Verschiedenheit der ätiologischen Momente könnte auch bei der Therapie, speziell bei der Arsenbehandlung in der Weise zum Ausdruck kommen, dass es ätiologische Faktoren giebt, die vom Arsen beeinflusst werden, andere nicht. Romberg (79), welcher auf der Billrothschen Einteilung fusst, beobachtete bei einem Lymphosarkom des Mediastinums mit Knoten in der Brust, multiplen Drüsenschwellungen und Milzvergrösserung eine günstige Arsenwirkung, und schliesst daraus, dass ausser den malignen Lymphomen auch einzelne Lymphosarkome vom Arsen beeinflusst worden, ein Fingerzeig gegeben wäre, die Lymphdrüsengeschwülste weniger nach anatomischen als nach ätiologischen Grundsätzen zu ordnen. Dermalen sind unsere ätiologischen Kenntnisse noch zu vag, als dass dies möglich, erscheine; auch dürfte eine strikte ätiologische Gruppierung kaum möglich werden, weil, wie wir gesehen haben, die lymphatischen Wuche-

rungsprozesse sehr komplexe Krankheitsprozesse sind, zu deren Entwickelung einfache direkte Krankheitsursachen nicht ausreichen, sondern gemeinhin Allgemeinstörungen des Organismus erst neben den verschiedenen ätiologischen Gelegenheitsmomenten besondere Geltung haben dürften. Im Gegensatz zu den autonomen Neubildungen schliessen sich diese ätiologischen Gelegenheitsmomente nun aber vielmehr an allgemeine, speziell infektiöse Krankheitsursachen und ihre Folgezustände an als es bei jenen der Fall ist. Doch sind wie gesagt, diese allein nicht ausreichend. Da nun allgemeine Störungen, zumeist in der inneren Ökonomie des Organismus hierbei eine bedeutsame Rolle spielen, wären die Lymphosarkome auch den Vegetationsstörungen Kundrats beizuzählen (vergl. Mycosis fungoides, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie etc. 1896).

β) Geschwülste der Tiere.

I. Teil:

Die gutartigen Geschwülste.

Von

M. Casper, Höchst a. M.

Einleitung.

Litteratur.

1. **Birch-Hirschfeld, Lehrbuch der pathol. Anatomie. 4. Aufl. Bd. I.**
2. **Bournay, Tumeurs. Pathologie générale par Cadéac. Paris 1893.**
3. **Bruckmüller, Lehrbuch der pathologischen Zootomie der Haustiere. 1870.**
4. **Johne, Über Geschwülste und deren Einteilung. Vorträge für Tierärzte. 1881.**
5. **Kitt, Lehrbuch der pathologisch anatomischen Diagnostik. 2 Bände. 1894.**
6. **Ziegler, Lehrbuch der pathol. Anatomie. Bd. I. 1895.**

Die bei unseren Haustieren vorkommenden Geschwülste sind bisher noch nicht Gegenstand einer besonderen Darstellung gewesen. Zwar hat Johne (4) „die Geschwülste und deren Einteilung" in Form eines für Tierärzte bestimmten Vortrages besprochen, aber diese Besprechung ist allgemein gehalten und trägt der Tierpathologie nicht genug Rechnung. In Birch-Hirschfelds (1) allgemeiner pathologischer Anatomie erörtert Johne bei den einzelnen Arten der Neubildungen anhangsweise die Geschwülste der Haustiere, soweit dieselben besondere Eigentümlichkeiten oder Abweichungen darbieten. Das in der „Pathologie générale" der Encyclopädie Cadéac von Bournay (2) kurz bearbeitete Kapitel über Neubildungen bei Tieren berücksichtigt merkwürdigerweise die deutsche Litteratur fast gar nicht. Abgesehen von diesen Stellen sind die Geschwülste der Tiere im Zusammenhange vom anatomischen Standpunkte aus bisher nirgends eingehend abgehandelt worden. Die in der tierärztlichen Litteratur niedergelegten Beobachtungen sind zwar

recht zahlreich, aber sehr zerstreut und bis heute kritisch noch nicht gesichtet worden. Sehr viele Befunde, in denen nur das äussere Aussehen, nicht aber die Struktur und der histologische Bau beschrieben sind, bleiben für die Statistik und Beurteilung wertlos, bei anderen vermag die Diagnose vor einer vorurteilsfreien Nachprüfung nicht standzuhalten. Dazu kommt, dass ausführliche anatomische Beschreibungen und exakte mikroskopische Untersuchungen von Geschwülsten in unserer Speziallitteratur nicht gerade häufig anzutreffen sind.

Unter diesen Umständen stösst die Bearbeitung der Neubildungen unserer Haustiere auf sehr grosse Schwierigkeiten und kann selbst bei Anwendung von grosser Sorgfalt auf Vollständigkeit keinen Anspruch machen. Wenn ich es trotzdem unternommen habe, mich dieser Aufgabe zu unterziehen, so thue ich dies in der Erwägung, dass wenigstens der Anlauf dazu gemacht werden muss, diese seit langer Zeit fühlbare Lücke in der Veterinärpathologie auszufüllen. Ich habe mich bemüht, die einschlägigen brauchbaren Mitteilungen nach Möglichkeit zu sammeln und zu sichten, wobei sich die allgemeine Darstellung an die Lehrbücher der menschlichen Pathologie anlehnen wird.

Bezüglich der Definition, der Entstehung, Verbreitung und Klassifikation gilt für die Geschwülste unserer Haustiere genau dasselbe wie für die beim Menschen vorkommenden und muss hier auf die einschlägigen Lehrbücher verwiesen werden. Im Interesse der einheitlichen Darstellung soll die Einteilung, welche Lubarsch bei Besprechung der Geschwülste des Menschen (Ergebnisse der allgem. patholog. Morphologie, II. Jahrg., S. 289ff.) gewählt hat, auch hier eingeführt werden, wie überhaupt auf seine mustergültige Arbeit oft Bezug genommen werden wird.

A. Bindesubstanzgeschwülste.

1. Fibrome.

Litteratur.

1. Barnick, Fibroma cysticum in der Harnblase. Zeitschr. f. Veterinärk. Bd. II. S. 322.
2. Cadiot, Société de méd. vét. 1889.
3. Hess, Schweizer Archiv. Bd. XXXIV. S. 65.
4. Hink, Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1894. S. 172.
5. Johne, Sächsischer Bericht. 1883. S. 57.
6. Kitt, Jahresbericht der Münch. tierärztl. Hochschule. 1893. S. 77.
7. Derselbe, Ibidem. S. 67.
8. Derselbe, Ibidem. 1892.
9. Derselbe, Pathologisch anatomische Diagnostik.
9a. Martin, Münchener Jahresber. 1884. S. 104.
10. Mihályi, Veterinarius. 1895. Nr. 2.
11. Morot, Annal. belg. 1886. p. 620.
12. Derselbe, Lyoner Journal. 1888. p. 428.

13. Möller, Allgemeine Chirurgie
14. Ostertag, Lehrbuch der Fleischbeschau.
15. Siedamgrotzky, Sächsischer Bericht 1878. S. 60.
16. Trasbot, Archiv vét. 1877. p. 681.
17. Wéhenkel, Annal. de méd. vét. 1872.

Die Fibrome sind Neubildungen, welche ausschliesslich aus gefässhaltigem Bindegewebe bestehen. Entsprechend den beiden Arten des letzteren treten sie in zwei Formen auf:

a) als weiches Fibrom (Fibroma molle, Fibroma molluscum), bestehend aus lockerem Bindegewebe, welches grössere und kleinere mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume einschliesst. Die weichen Fibrome sind meist rundlich, nie ganz scharf abgegrenzt, von lappigem Bau, welche vorzugsweise in der Haut und Unterhaut ihren Sitz haben.

b) als hartes Fibrom (Fibroma durum, Desmoid), bestehend aus festem, straffaserigem Bindegewebe, vergleichbar dem Sehnengewebe. Es sind meist scharf umschriebene, rundliche Gebilde, von weisslichem, glänzendem Aussehen, welche beim Durchschneiden knirschen.

Die Fibrome kommen bei Tieren häufig vor und erreichen mitunter eine ganz erstaunliche Grösse; so beobachtete Wéhenkel (17) bei einer Kuh ein Fibrom, welches 178 kg wog. Sie treten besonders in der Haut, Unterhaut, im intermuskulären Gewebe, in der Submukosa und Subserosa auf.

Die subcutanen Fibrome bilden bei Tieren mehr oder weniger scharf begrenzte, die Haut herabziehende (Cutis pendula) Gebilde, welche auf der Unterlage verschiebbar, aber mit der Haut untrennbar verbunden sind. Sie bestehen aus saftig gallertigem oder auch aus derbem speckigen Bindegewebe. Beim Pferde beobachtet man sie am häufigsten in der Kummetlage, beim Rinde am Triel, beim Hunde am Ellenbogen (Kitt [9]).

Nicht selten kommen Fibrome bei Rindern am Herzen vor, ausgehend zumeist vom subendokardialen und subepikardialen Bindegewebe. Es sind nach Kitt (7) haselnuss- bis welschnussgrosse rundliche gelappte Gebilde von glatter Oberfläche, teils elastisch derb, teils sulzig weich, teils fluktuierend. Man könnte diese Bildungen wegen ihrer gelatinösen Beschaffenheit auch als Myxofibrome bezeichnen, oder, da genügender Zellenreichtum vorhanden ist, als Fibrosarkome oder Myxosarkome. Diese am Herzen vorkommenden Fibrome sind oft gestielt und hängen dann frei in den Herzbeutel oder in die Herzkammern hinein, wobei sie Faustgrösse erreichen können. Derartige Neubildungen bei Rindern sind besonders eingehend von Kitt beschrieben worden, weiterhin von Hess (3) (Fibromyxom), Hink (Fibrosarcoma myxomatodes), Martin (90); im Herzen bei Pferden von Kitt.

Ein multiples Fibrom der Lunge beobachtete Kitt (9) bei einem Pferde; ein Lungenlappen trug einen armdicken Strang von derben, kugelig vor-

springenden Knoten, die bis welschnussgross, fest, von grauweisser Farbe und gleichmässiger Konsistenz waren.

Verhältnismässig häufig sind Fibrome der Nasenhöhlen, welche von der Nasenscheidewand oder den Nasenmuscheln ausgehen, das Aussehen von Polypen haben und einen Schleimhautüberzug erkennen lassen, der als Fortsetzung der Nasenschleimhaut nicht zur Geschwulst gehört.

Fibrome am Flotzmaul und an der Zunge des Rindes finde ich bei Kitt (6) beschrieben; Mihályi (10) fand in der Haube eines Ochsen ein 2,25 kg schweres, aus zahlreichen Knoten zusammengesetztes Fibrom.

Von den in der Harnblase bei Tieren mehrfach gefundenen Fibromen sei hier wegen seiner bedeutenden Grösse nur das von Barnick (1) bei einem Pferde beschriebene Fibroma cysticum erwähnt, welches die doppelte Grösse eines menschlichen Kopfes besass und zahlreiche gänseeigrosse, mit Flüssigkeit gefüllte Cysten enthielt.

Die Fibrome des Uterus kann man nach ihrem Sitze in submuköse und subseröse unterscheiden; die ersteren drängen sich nach dem Lumen vor und können durch den Muttermund in die Scheide hineinwachsen, die letzteren ragen bald über die Aussenfläche hervor und können mit der Zeit gestielt werden.

Ebenso treten bei Tieren, wohl immer von der Submukosa ausgehend, in der Scheide Fibrome auf. Indes vermag man bei vielen der in der Litteratur beschriebenen Fibrome des weiblichen Genitalkanals, welche zum Teil unglaubliche Grösse — bis 100 kg schwer — erlangt haben, nicht recht entscheiden, ob es sich um reine Fibrome oder um Fibromyome oder um Papillome gehandelt hat.

Die Fibrome der Mamma, öfter bei Hunden, vereinzelt bei Pferden konstatiert, bilden knollige, harte, scharf abgegrenzte Gebilde, welche aus dem interstitiellen Bindegewebe hervorgehen und die Drüsenacini und Gänge umziehen (Fibroma pericanaliculare, Kitt [8]).

Das multiple Auftreten der Fibrome wird auch bei Tieren nicht selten beobachtet; Siedamgrotzky (15) zählte deren gegen 100 bei einer Stute, Cadiot (2) sah eine grosse Zahl derselben bei Hunden, auch Fröhner spricht von einer „Fibromatose."

Die Fibrome der Haustiere können dieselben regressiven Veränderungen eingehen wie die des Menschen: Verkalkung, Verfettung, schleimige Erweichung. Sie können auch an der Haut nach aussen aufbrechen und zu Geschwüren Veranlassung geben. Oft kombinieren auch bei Tieren die Fibrome sich mit anderen Geschwulstformen (Fibromyxom, Fibromyom, Fibrolipom etc.) durch Zunahme der zelligen Elemente gehen sie in Sarkome über (Fibrosarkome), gelegentlich schliessen sie auch grössere Cysten ein (Fibroma cysticum).

Zu den harten Fibromen gehört auch das Keloid, welches als knollige oder plattenförmige, wohl auch strahlenförmige Geschwulst auftritt und seinen Sitz unter dem Papillarkörper hat. Diese bei Menschen seltene Neubildung besteht im ausgebildeten Zustande fast ganz aus derben Faserbündeln. Geht eine ähnliche Bildung von einer Narbe aus, so bezeichnet man sie als falsches oder als Narbenkeloid. Charakteristisch ist bei beiden die perivaskuläre Anlage der Bindegewebswucherung, so dass die Gewebszüge wurzelartig aus einzelnen Gefässen entspringen und der Hauptgefässrichtung parallel verlaufen (Lubarsch). — Während echte Keloide meines Wissens bei Tieren noch nicht beschrieben sind, begegnet man den Narbenkeloiden nach Möller am häufigsten in der Beugefläche der Gelenke, namentlich in der Köte der Pferde nach Verletzungen oder Brandmauke. Johne (5) beschreibt sehr genau ein Narbenkeloid beim Pferde, welches an der hinteren Fläche des Metatarsus sass und vom oberen Ende des Fesselgelenkes bis einige Finger breit unter das Sprunggelenk reichte.

2. Lipome.

Litteratur.

1. Fröhner, Monatshefte f. Tierheilkunde. Bd. VI. S. 124.
2. Fürstenberg, Magazin f. Tierheilkunde. Bd. XVII. S. 1.
3. Johne, Birch-Hirschfelds allg. pathol. Anatomie unter „Lipome".
4. Kühnau, Mitteilungen für Tierärzte. Bd. II. H. 6.
5. Derselbe, Ibidem. Bd. III.
6. Kitt, Pathol. anatom. Diagnostik.
7. Lund, Tiermed. Rundschau. 1888/89. S. 150.
8. Möller, Allgemeine Chirurgie. S. 384.
9. Ostertag, Handbuch der Fleischbeschau.
10. Semmer, Deutsche Zeitschrift f. Tiermedizin. 1888. S. 245.
11. Williams, The veterinary journ. Vol. XLI. Nr. 245.

Lipome sind Neubildungen, welche aus Fettgewebe bestehen; ihr Bau ist analog dem des normalen subcutanen Fettgewebes. Die Lipome sind im allgemeinen von rundlicher oder knolliger Gestalt, von lappigem Bau, von weicher Konsistenz, aber nicht fluktuierend und erreichen mitunter eine sehr bedeutende Grösse. Der Bau der Schnittfläche ist deutlich lappig, beim Einschneiden beschlägt das Messer fettig. Wenn in einem Lipom das bindegewebige Stroma sehr stark entwickelt und die Konsistenz infolgedessen eine derbere ist, dann reden wir von einem Lipoma fibrosum s. Lipofibrom s. Steatom (Müller).

Die Lipome entwickeln sich von dem präformierten Fettgewebe aus. Die Auffassung Virchows, dass in gewissen Fällen das Fettgewebe durch Metaplasie aus dem Bindegewebe entstehen kann, hat sich nicht bestätigt.

sondern es scheint, als ob es sich immer nur um einfache hyperplastische Fettgewebswucherungen handelte (Lubarsch).

Lipome kommen bei Tieren ziemlich häufig vor, namentlich bei Pferden und Hunden, und gehen besonders von dem subcutanen, submukösen und subserösen Gewebe aus. Fürstenberg (2) hat die Zusammensetzung der Lipome bei Tieren genauer untersucht und gefunden, dass dieselben bei den einzelnen Gattungen in der Konsistenz und Farbe etwas differieren. Die des Pferdes (Hauptbestandteil Oleïn) sind in der Regel gelblich, weich, die des Rindes (Stearin und Palmitin) mehr weiss, talgartig fest. Die Fettzellen hatten die gleiche Grösse wie im normalen Fettgewebe der Tiere und enthielten vielfach krystallinisches Margarin.

Bei Pferden bildet das subseröse Gewebe des Peritoneums, besonders des visceralen Teiles, eine Lieblingsstelle für das Auftreten von Lipomen. Von kleinen Fettlappen, welche zu beiden Seiten des Gekrösansatzes namentlich am Mastdarm herabhängen (Appendices epiploicae), bis zu langgestielten Geschwülsten giebt es allerhand Übergänge. Diese Lipome, welche durch das eigene Gewicht gestielt werden, geben bei Pferden oft Veranlassung zu tödlich verlaufenden Umschnürungen und zu Verschlingungen von Darmteilen. Mitunter reisst der Stiel, dann werden die Lipome zu freien Körpern, welche man bei der Sektion im freien Raume der Bauchhöhle vorfindet. Auch bei Rindern und Schweinen kommen im Netz und im Darm- und Nierenfettgewebe Lipome in Form von harten, knollenartigen Gebilden vor (Ostertag [9]). Selten werden bei Pferden am Überzuge des Herzbeutels und Zwerchfells Fettgewebswucherungen als langgestielte kleine Tumoren beobachtet (Kitt [6]). Möller (8) sah bei einem Pferde ein subcutanes Lipom am unteren Ende des Biceps femoris, welches nach der Ausschälung 26,5 kg wog. Bei Hunden sind nach Fröhner (1) Lieblingsstellen für Lipome die Extremitäten, insbesondere die Innenfläche der Oberschenkel, die Kniefaltengegend und die Kruppe; Fröhner fand einmal ein den After ringförmig umgebendes Lipom.

Trasbot konstatierte zwei kindskopfgrosse Lipome in der Leber eines Hundes.

Den seltenen Fall eines Lipomes des Gehirns beobachtete Kühnau (5) bei einem 3jährigen Rinde. Die Neubildung nahm ihren Ursprung in der linken Hemisphäre des Grosshirns von einer Gefässschlinge der Pia mater in der Gegend der Balkenwulst, war nach vorn in die Hirnmasse hineingewachsen und schliesslich durch das linke Stirnbein nach aussen hindurchgebrochen. Der in der Schädelhöhle befindliche Teil war kugelförmig und mass 4 cm im Durchmesser; zwischen Geschwulst und der Hirnmasse bestand inniger Zusammenhang. Die chemische Untersuchung ergab, dass das Fett am meisten Ähnlichkeit hatte mit Oleummargarine; Cholestearin war nicht nachweisbar. Die Entstehung der Geschwulst muss auf die embryonale Ent-

wickelung zurückgeführt werden, da dieselbe schon zur Zeit der Geburt vorhanden war.

Williams (11) fand bei einem vierjährigen Hengste an jedem Auge ein Lipom, das, von der inneren Fläche der Nickhaut ausgehend, den Raum zwischen dieser und der Cornea einnahm. Im Uterus einer anscheinend trächtigen Kuh konstatierte Lund (7) ein ausserordentlich grosses Lipom. dessen Gewicht etwa 75 kg betrug.

Auch bei Tieren treten die Lipome nicht selten multipel auf; Kühnau (6) fand bei einem älteren Pferde die ganze Bauchmuskulatur und die Interkostalräume von kleinen Lipomen durchsetzt. Auch die vom Gekröse ausgehenden Lipome treten oft multipel auf.

Dass auch die Lipome bei Haustieren kongenital sich entwickeln können. lehrt der von Kühnau beobachtete Fall (s. o.).

Von regressiven Veränderungen und Metamorphosen seien erwähnt die Verkalkung, schleimige Erweichung, Cystenbildung, Nekrose und Verjauchung. Diese Veränderungen kann man besonders bei den frei in der Bauchhöhle bei Pferden vorkommenden Lipomen antreffen.

3. Myxome.

Litteratur.

1. Bratschikow, Myxom im Wirbelkanale beim Rinde. Petersburger Archiv f. Veterinärmedizin. 1889.
2. Ehlers, Myxoma gelatinosum in der Subcutis eines Pferdes. Rundschau auf dem Gebiete der Tiermedizin. 1888. S. 89
3. Fadyan, The journal of Comparative Pathology. 1890. Vol. 117. p. 429.
4. Hamburger, Myxofibrom der Nasenscheidewand beim Pferde. Virchow Archiv.
5. Holzmann, Deutsche Zeitschrift für Tiermedizin. 1887. S. 197.
6. Koch, Myxoma cordis. Archiv f. Tierheilkunde. 1885. S. 295.
7. Kitt, Pathologisch anatomische Diagnostik.
8. Leisering, Sächsischer Bericht. 1863. S. 30.
9. Martin, Münchener Jahresbericht. 1882/83. S. 125.
10. Möller, Allgemeine Chirurgie. S. 385.

Das Myxom entspricht in seinem Baue dem Typus des embryonalen Schleimgewebes, wie es während des Fötallebens beispielsweise in der Warthonschen Sulze des Nabelstranges vorkommt. Es kann sowohl aus Bindegewebe hervorgehen durch Aufnahme von Flüssigkeit in die Grundsubstanz (ödematöses Fibrom), wie auch aus normalem und pathologischem Fettgewebe, indem das Fett aus den Zellen verschwindet, während zugleich gallertige Flüssigkeit sich zwischen denselben ansammelt.

Neuerdings ist man nach dem Vorgange Kösters geneigt, das Myxom als besondere Geschwulstform aufzugeben, indem diese Neubildungen nichts

anderes seien als ödematöse Fibrome oder Lipome; man bezeichnet sie daher besser als Myxofibrome bezw. Myxolipome.

Es sind rundliche, mehr oder weniger scharf umschriebene Geschwülste von weicher, fluktuierender Konsistenz, die Schnittfläche von grauer Farbe und gallertiger Beschaffenheit. Mikroskopisch findet man rundliche, ziemlich grosse Zellen, welche durch einen oder mehrere Ausläufer zusammenhängen und dadurch ein sternförmiges Aussehen erhalten, sowie homogene, schleimige Zwischensubstanz. Auf Zusatz von Essigsäure erfolgt in der Grundsubstanz feine, netzförmige Ausscheidung des Mucins.

Die Myxome kommen bei Tieren verhältnismässig selten vor; die bisher beobachteten sassen in dem subcutanen, subserösen und submukösen Gewebe. Der am Herzen bei Rindern mehrfach gefundenen myxomatösen Geschwülste, welche man ebenso gut als Myxofibrome bezeichnen kann (Koch, Martin, Kitt, Hess, Hink) ist schon bei Besprechung der Fibrome gedacht worden. Ehlers (2) beobachtete ein Myxoma gelatinosum in der Subcutis des Pferdes; Hamburger (4) fand ein Myxofibrom in der knorpeligen Nasenscheidewand eines Pferdes, welches Atembeschwerden zeigte; auch Möller (10) und Kitt (7) konstatierten mehrfach solche Neubildungen an der Nasenschleimhaut. Ein Myxom der Harnblase ist von Leisering (8) mitgeteilt worden. Von Kitt (7) wurden Myxofibrome im Euter bei Hunden und Pferden, von Fadyan (3) Myxome in der Mamma bei Hunden beobachtet.

Zwei äusserst seltene Befunde von Myxomen, bei denen die Diagnose vielleicht nicht ganz einwandsfrei ist, sollen hier noch angeführt werden. Holzmann (5) fand bei der Sektion eines Hundes, der überfahren worden war und seitdem an Diabetes insipidus litt, ein Myxoma hyalinum, welches das ganze Rückenmark mit Ausnahme des Halsmarkes umgab und zwischen Periost und Dura lag. Bratschikow (1) beobachtete gelatinöse Myxome im Lendenteil einer Kuh zwischen Dura und Wirbelknochen.

Bezüglich der Myxome, welche im Verlaufe der peripheren Nerven bei Tieren mehrfach, gewöhnlich in grosser Anzahl, angetroffen wurden und als Neuromyxome aufzufassen sind, s. unter Neurome S. [707].

Die Trauben- oder Blasenmole, welche man bisher als eine Hypertrophie der Chorionzotten mit nachfolgender myxomatöser Metamorphose aufgefasst und zu den Myxomen gerechnet hat, wird, wie Marchand (Zeitschr. f. Geburtshülfe Bd. 32) nachgewiesen hat, durch Wucherung und Degeneration des Zottenepithels hervorgerufen, darf demnach nicht mehr als Myxom des Chorions bezeichnet werden.

4. Enchondrome.

Litteratur.

1. Cadéac, Revue vétér. 1885. p. 379.
1a. Janson, Archiv f. Tierheilkunde. Bd. VII. S. 207.
2. Kitt, Münchener Jahresbericht. 1885/86. S. 75.
4. Derselbe, Pathologisch anatomische Diagnostik.
5. Möller, Allgemeine Chirurgie. S. 387.
5a. Nocard, Arch. vétér. 1885. p. 379.
6. Ostapenko, Myxochondrom an der Bauchwand eines Hundes. Archiv f. Veterinärmedizin. 1890. S. 93.
7. Peach, Enchondrom der Lunge eines Esels. The veterinarian. 1851. p. 126.
8. Schmidt, Chondroadenom der Lunge. Österr. Revue. 1886. Nr. 12.
9. Siedamgrotzky, Osteoidsarkom am Fesselbein einer Kuh. Sächsischer Bericht. Bd. XIX. S. 43.
10. Zahn, Chondro-Osteoid-Sarkom beim Hunde. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. XXIII S. 509.

Unter einem Enchondrom oder Chondrom versteht man eine Geschwulst, die im wesentlichen aus Knorpelgewebe besteht. Entweder ist der ganze Tumor aus Knorpelgewebe zusammengesetzt, wobei immer eine geringe Menge von Bindegewebe die Oberfläche bedeckt und in Form von Zügen das Innere durchsetzt, oder es finden sich daneben Übergänge in andere Gewebsarten, wonach die Neubildungen dann Osteochondrome bezw. Chondrosarkome bezw. Myxochondrome genannt werden. Die Enchondrome bestehen meist aus hyalinem Knorpel, seltener aus Netz- oder Faserknorpel. Die Knorpelzellen wechseln nach Zahl, Grösse und Form sehr erheblich; manche Chondrome sind zellreich, andere zellarm, bald grosszellig, bald kleinzellig: die Zellen selbst sind meist kugelig, mitunter aber auch spindel- und sternförmig, besitzen teils eine Kapsel, teils liegen sie frei in der Grundsubstanz.

Die Enchondrome sind rundliche, meist unebene, knollige, scharf umschriebene Geschwülste, deren Konsistenz je nach der Entwickelung des Stromas verschieden ist. Sie entwickeln sich hauptsächlich an Stellen, die normalerweise Knorpel enthalten (hyperplastische Chondrome), doch kommen sie auch in Geweben vor, die sonst keinen Knorpel enthalten, z. B. in den Hoden und in der Mamma (heteroplastische Chondrome). Knorpelgeschwülste, welche vom Knorpel ausgehen, bezeichnet man direkt als Ekchondrosen, solange sie keinen grösseren Umfang annehmen.

Die bei Tieren nicht gerade häufig vorkommenden Chondrome wurden vorzugsweise am Knochensysteme und an Knorpeln, in der Mamma, in der Lunge und in der Nasenhöhle, seltener in der Unterhaut und in den Hoden beobachtet; vereinzelt steht ein Fall von Chondrom des Magens bei einem Kalbe.

Ekchondrosen wurden mehrfach bei Tieren an Rippenknorpeln gefunden (Bruckmüller, Kitt). Gurlt (pathologische Anatomie) beobachtete Chondrome bei Pferden, Ziegen und Hunden an den Kiefern, während Siedam-

grotzky (9) ein Osteoidchondrom am Fesselbein einer Kuh beschreibt. Zahn (10) fand bei einem Hunde vor und um den Kehlkopf und die Luftröhre eine fast mannskopfgrosse Geschwulst, welche sich nach dem Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung als eine Mischgeschwulst, als ein Chondro-Osteoid-Sarkom erwies. Die Genese dieser Neubildung ist unklar, eine Verwachsung mit den benachbarten Weichteilen, mit Trachea und Larynx bestand nirgends. — In der Nasenhöhle des Hundes beobachtete Kitt (3) zwei symmetrische Osteoidchondrome. Ein 28 kg. schweres Enchondrom der Unterhaut des Rindes konstatierte Janson (1a), in der des Hundes Ostapenko (6).

Am häufigsten werden Enchondrome namentlich bei Hunden in der Mamma gefunden (Kitt (4), Möller (5), Johne u. a.), wo dieselben oft multipel und meist als Mischgeschwülste auftreten; der Bau derselben ist namentlich von Kitt sehr eingehend beschrieben worden. Nach Kitt (4) wurden auch in den Hoden der Pferde wiederholt Chondrome als selbständige Geschwülste angetroffen, während über Enchodrome der Parotis bei Tieren meines Wissens keine Mitteilungen vorliegen. Betreffs der Genese der in den Weichteilen vorkommenden heteroplastischen Enchondrome nimmt man nach Vichow an, dass dieselben auf fötale Knorpelreste zurückzuführen sind, welche in der Entwickelungszeit von den betreffenden Organen eingeschlossen worden sind.

Über Chondrome der Lungen bei Pferden, Rindern und Eseln liegen mehrere Mitteilungen vor (Gurlt, Bruckmüller, Peach (7), Kitt (2), Schmidt (8), sie nehmen ihren Ausgang von den Bronchialknorpeln. Kitt (2) beschreibt z. B. ein Chondro-Adenom beim Pferde, welches in dem rechten Hauptbronchus von der Wand aus in Form eines blumenkohlartigen Gebildes von bernsteingelber Farbe und höckeriger Oberfläche in das Lumen vorgedrungen war. Ähnlich gebaute Geschwülste durchsetzten in Hirsekorn- bis Walnussgrösse die ganze rechte Lunge, derselben ein höckeriges Aussehen verleihend.

Als Rarität ist das von Kitt (2) einmal konstatierte Vorkommen eines Enchondroms in der Wand des Pansens eines Kalbes anzusehen; ein faustgrosser, höckeriger Tumor war aus der Wand nach aussen hervorgewachsen, als Chondrom leicht erkenntlich an seiner Härte, seinem milchweissen bis bläulichen Ansehen, und dem mikroskopischen Befunde, welcher hyalines Knorpelgewebe erkennen liess, umsäumt und durchbrochen von gefässhaltigem Bindegewebe.

Die Enchondrome sind im ganzen gutartige Geschwülste, doch kommen auch Metastasen vor; bei Tieren ist dies von Nocard (5a) und Cadéac (1) nachgewiesen.

Auch bei Tieren sind die Chondrome sehr disponiert zu rückgängigen Metamorphosen: häufig treten schleimige Erweichung der Grundsubstanz,

Fettmetarmophose der Zellen und Cystenbildung auf, vielfach auch Verkalkung. Auch echte Verknöcherung ist beobachtet worden.

5. Osteome und Odontome.

a) Osteome.

Litteratur.

1. Bruckmüller, Lehrbuch der pathol. Zootomie der Haustiere.
2. Corcmans, Annal. de méd. vét. 1893.
2a. Cornevin, Lyoner Journal. 1889. S. 325.
3. A. Eber, Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin. 1896. H. 2 u. 3.
4. Fretjanoff, Mitteil. des Kasaner Veterinär-Instituts 1890. S. 125.
5. Gonbaux, Ref. in Herings Repertorium. Bd. XVI. S. 227.
6. Gurlt, Lehrbuch der pathol. Anatomie.
7. Johne, Birch-Hirschfelds allg. pathol. Anatomie.
8. Kitt, Pathologisch anatomische Diagnostik.
9. Derselbe, Münchener Jahresbericht. 1894/95. S. 94.
9a. Müller, Österr. Zeitschr. f. wissensch. Veterinärk. 1888. S. 25.
10. Roth, Schweizer Arch. f. Tierheilkunde. 1888. S. 57.
11. Schlegel, Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1895. S. 229.
12. Schlampp, Kitts patholog. anatom. Diagnostik. Bd. II. S. 666.
13. Stockfleth, Handbuch der tierärztl. Chirurgie.
14. Voigtländer, Sächsischer Bericht. 1870. S. 29.
15. Willigk, Kitts pathol. anatom. Diagnostik. Bd. II. S. 556.

Als Osteome bezeichnet man geschwulstförmige, deutlich abgegrenzte Neubildungen, welche aus typischem Knochengewebe gebildet und nicht entzündlichen Ursprungs sind. Die am Knochensystem auftretenden Knochenneubildungen hat man je nach ihrem Sitze und ihrer Entstehung verschieden benannt. Als Hyperostose bezeichnet man eine diffus ausgebreitete Massenzunahme des Knochens. Osteophyt nennt man die durch produktive Entzündung der Knochenhaut entstandene Neubildung, solange dieselbe noch einen spongiösen Bau hat und dem Knochen locker aufgelagert ist. Ist dieselbe vollständig verknöchert und mit dem Knochen innig verbunden, dann bezeichnet man sie als Exostose (also späteres Stadium). Enostosen sind umschriebene Knochenneubildungen im Innern von Knochen. Diskontinuierliche Osteome sind solche, welche vom Knochen entfernt in den Sehnen und Muskeln, heteroplastische Osteome solche, welche in anderen Organen (Lunge, Schädelhöhle, Hoden etc.) ihren Sitz haben. Nicht zu den Osteomen zu rechnen sind die Produkte einer chronischen Entzündung, diese gehören in das Gebiet der Periostitis ossificans und Osteosclerosis.

Nach dem Baue kann man drei Formen der Knochengeschwulst unterscheiden: Osteoma durum s. eburneum (nur Knochengewebe und Gefässe), Osteoma spongiosum (schwammiges Knochengewebe mit Mark-

räumen) und Osteoma medullosum s. molle, bei dem die Markmasse vorwiegt.

Die Osteome entstehen am häufigsten aus ursprünglichen Knochen, können aber auch aus dem Bindegewebe der Weichteile durch Metaplasie sich entwickeln.

Die Osteome kommen bei unseren Haustieren recht häufig vor. Am Unter- und Zwischenkiefer lassen sich dieselben zuweilen auf traumatische Einwirkungen zurückführen (Kitt). Vielfach sind in der Litteratur Osteome der Kopfhöhlen bei Rindern, Pferden und anderen Tieren beschrieben (Gurlt, Bruckmüller, Goubaux, Stockfleth, Voigtlander, etc.). Hier gehen dieselben meist vom Keilbein und Siebbein aus und entwickeln sich zuweilen zu ganz kolossalen Knochenmassen. Wahrscheinlich gehen sie aus Knorpelinseln hervor, welche als Reste des Chondrocraniums zurückbleiben. Von neueren Mitteilungen seien folgende erwähnt: Schlegel (11) beobachtete ein Osteosarkom der rechten unteren Nasenmuschel bei einem dreijährigen Fohlen. Die Nasenmuschel war zu einem doppeltfaustgrossen, hohlen Kegel herangewachsen, dessen Mantel bis 5 cm dick war. Der Querschnitt der porösen Knochenmasse bestand aus einem Fachwerke von feineren und gröberen Knochenbälkchen mit zahlreichen kleinen, kommunizierenden Lücken. A. Eber (3) konstatierte ein myelogenes Osteosarkom des Jochbeins bei einer Kuh. Die Neubildung hatte, vom Jochbein ausgehend, die Oberkiefer- und Gaumenhöhle der entsprechenden Seite angefüllt, den Oberkiefer seitlich aufgetrieben, den Nasengang verlegt und die Nasenmuscheln zum Schwinden gebracht. Weiter durchbrach die Geschwulst den harten Gaumen und drang in die Maulhöhle vor, nach oben wucherte dieselbe durch die Beule des Oberkiefers bis in die Schläfengrube und Augenhöhle. Fretjanoff (4) beschreibt ein Osteofibrom auf der Innenwand der Paukenhöhle an der Grenze des mittleren und inneren Ohres. Die vom Siebbein ausgehenden Osteome wachsen nicht selten in die Schädelhöhle hinein und drücken als kompakte, halbkugelige Tumoren, welche der Siebbeingegend breit aufsitzen, auf das Gehirn (Kitt). Durch Lösung der knöchernen Verbindung mit der Höhlenwandung können die Geschwülste absterben, sie liegen dann als freie tote Knochenmassen in der betreffenden Höhle (tote Osteome, Tillmanns).

Als Osteome sind auch die sog. Stirnhörner bei Pferden aufzufassen; welche durch eine Wucherung der grossen Keilbeinflügel bedingt sind und zapfenähnliche Fortsätze darstellen (Johne).

(Die in der tierärztlichen Litteratur mehrfach, am genauesten von Roth (10) und Kitt (8) beschriebenen intrakraniellen Dentalosteome (die „versteinerten Gehirne" der älteren Autoren), welche in die Schädelhöhle hineinwuchern, das Gehirn mehr oder weniger verdrängen und im Innern einen Backenzahn einschliessen, gehören in das Gebiet der Teratologie unter die Kiemenfurchenteratome (Kitt [8]).

Heteroplastische Osteome kommen bei Tieren in den Lungen, im Peritoneum, in der Mamma, in den Hoden, im Gekröse und im Glaskörper des Auges vor. Corcmans (2) fand in den Lungen eines Ochsen ein faustgrosses, spongiöses Osteom. Ein Präparat der Lunge eines Rindes, in welchem die Bronchialverzweigungen verknöchert sind und als skelettähnliches, aus spiessigen und blätterigen Knochentäfelchen bestehendes Gerüst, die Lunge durchziehen, befindet sich nach Kitt (8) in der Münchener Sammlung. Knochenneubildungen im Bauchfelle hat Gurlt (6) beschrieben; am merkwürdigsten ist die korallenförmige Knochenneubildung im Gekröse der Schweine. Nach der Kastration weiblicher Schweine werden zuweilen im Peritoneum der Operationsstelle Knochenplatten gefunden. Verknöcherungen der rechten Vorkammerwand sind bei der Sektion alter Pferde öfter konstatiert worden.

In dem Euter namentlich von Hündinnen, aber auch von Kühen sind echte Knochenneubildungen beschrieben. Sie treten sowohl als scharf umschriebene, rundliche und knollige Osteome und Chondroosteome auf, als auch kommen Neubildungen in Form von platten, ästigen Knochenspangen vor (s. Kitt).

Willigk fand im Hodensacke eines Ochsen ein eiförmiges, 1180 g schweres Osteom, welches auf den Sägeflächen bimsteinartig rauh war und mikroskopisch die Knochentextur und etwas Knorpelgewebe vollendet erkennen liess (Kitt, II., S. 556).

Über zwei Fälle von Osteom des Hornfortsatzes beim Rinde, zu denen aus der Litteratur noch zwei weitere Beobachtungen von Müller (9a) und Cornevin (2a) hinzukommen, macht Kitt (9) neuerdings Mitteilung. Nach seiner Ansicht ist dieses Osteom, von welchem er eine Abbildung bringt, bedingt durch expansives Wachstum des Hornfortsatzes, welches dabei seinen Hornüberzug dehnt und zum Platzen bringt; es liegt nahe, eine Verletzung als äussere Veranlassung anzunehmen.

Endlich ist nach Schlampp (12) das Vorkommen von Osteomen im Glaskörper des Pferdes nicht gerade selten; dieselben entwickeln sich im Verlaufe destruierender Prozesse aus den bindegewebigen Elementen heraus und nehmen erst die Form zerbrechlicher Scherbchen oder dünner Lamellen an, können aber auch als spongiöse Knochenkugeln nahezu den ganzen Glaskörperraum ausfüllen.

b) Odontome.

Litteratur.

1. Bland-Sutton, The journal of comp. med. 1890.
2. Kitt, Monatshefte f. praktische Tierheilkunde. 1892. H. 8—10.
3. Derselbe, Pathol. anatom. Diagnostik. Bd. I. S. 409.
4. Derselbe, Zahngeschwülste beim Rinde und Pferde. Münch. Bericht. 1894/95.

Unter Odontomen versteht man Neubildungen, welche von den Zähnen selbst ausgehen und aus echtem Zahngewebe bestehen; Dental-Osteome dagegen sind von den Zähnen oder dem Alveolarfortsatz der Kiefer ausgehende Knochenneubildungen. Die Odontome sind auf eine hyperplastische Wucherung der Pulpa während der Entwickelung der Zähne zurückzuführen. Die im späteren Leben auftretenden Neubildungen von Zahnsubstanz werden als Odontinoide bezeichnet.

Odontome sind bei Haustieren, namentlich bei den Pflanzenfressern öfter beobachtet worden. Die Litteratur darüber ist von Kitt (2 u. 3) mit grosser Sorgfalt zusammengestellt. Auch Bland-Sutton (1) hat diese Geschwülste bei Tieren eingehend studiert. In der allerneuesten Zeit hat Kitt (4) wiederum vier Zahngewebsneubildungen beim Rinde untersucht, welche er als das Produkt einer abnormen Wucherung der Zahnsäckchen auffasst und als Odontoblastome bezeichnet, sowie eine beim Pferde, welche aussen wie Knochenrinde beschaffen war, innen aber spongiösen Bau zeigte und die Bezeichnung Osteokystom erhielt.

6. Myome.

Myome nennt man diejenigen Geschwülste, welche neben gefässhaltigem Bindegewebe als Hauptbestandteil Muskelgewebe enthalten. Nach der Form der muskulären Elemente unterscheidet man das Rhabdomyom s. Myoma striocellulare, wenn es sich um quergestreifte Muskelfasern handelt, und das Leiomyom s. Myoma laevicellulare, welches durch glatte Muskelfasern charakterisiert ist.

a) Rhabdomyom.

Litteratur.

1. Gratia, Annal. belgiqu. 1884. p. 649. Ref. im Jahresbericht von Ellenberger-Schütz. 1885. S. 83.
2. Johne, Adeno-Sarko-Rhabdomyom der Niere eines Schweines. Sächsischer Bericht. 1887. S. 63.
3. Kolessnikoff, Virchows Archiv. Bd. 68. S. 554.

Die Rhabdomyome sind beim Menschen seltene Geschwülste und treten teils rein, teils in Form von Mischgeschwülsten (Myosarkom) auf. Da dieselben meistens in Organen gefunden werden, die quergestreifte Muskulatur nicht enthalten (Nieren, Hoden, Eierstöcke), und nur im jugendlichen Alter vorkommen, so nimmt man jetzt allgemein an, dass sie kongenitaler Natur und auf fötale Einschlüsse muskulärer Elemente zurückzuführen sind.

Noch viel seltener sind die Rhabdomyome bei Tieren; es liegen bisher im ganzen drei Beobachtungen vor, von denen zwei insofern ganz merk-

würdig sind, als es sich um ältere Tiere handelt. Kolessnikoff (3) fand ein Rhabdomyoma melanodes am Schweif und im perianalen Bindegewebe bei einem 20 Jahre alten Hengste. Die grossen Tumoren hatten zahlreiche Metastasen in der Leber, Milz, Peritoneum und Pleura gemacht. Nach der histologischen Beschreibung handelte es sich zweifellos um Rhabdomyosarkome. Die Hauptmasse der Geschwülste bestand aus spindligen, teils unpigmentierten, teils pigmentierten Zellen mit und ohne Querstreifung. An anderen Stellen fanden sich quergestreifte Spindelzellen und deutliche quergestreifte Muskelfasern mit und ohne Pigmentierung. Die Ansicht Kolessnikoffs, dass die quergestreiften Muskelzellen z. T. aus indifferenten Granulationszellen, die ihrerseits sowol von Leukocyten, als auch von Bindegewebszellen abstammten, sich entwickelt hätten, wird heute wohl kaum mehr aufrecht zu erhalten sein; ebenso wie es auch zweifelhaft ist, ob die Pigmentierung von roten Blutkörperchen abgeleitet werden darf. Die quergestreiften Spindelzellen sind vielmehr mit Sicherheit als embryonale Muskelzellen anzusehen, wie durch die späteren Untersuchungen Koliskos und Hanaus sicher gestellt worden ist. Gratia (1) beobachtete bei einem alten Anatomiepferde an einem der beiden Nervi vagi ungefähr in der Mitte des Halses eine fusiforme Anschwellung von 8—10 cm Länge und der doppelten Dicke des normalen Nerven. Makroskopisch konnte man auf dem Querschnitte des Nerven, der nirgends mit der Nachbarschaft verwachsen war, zwei Zonen unterscheiden, eine centrale weisse und eine periphere rote. Die mikroskopische Untersuchung ergab, dass die äussere Zone aus quergestreiften Muskelfasern bestand, welche zum Teil zwischen die Nervenfasern eingeschoben waren. Die Nervensubstanz selbst erschien normal.

Johne (2) berichtet über ein Adeno-Sarko-Rhabdomyom der Niere eines Schweines, von 32 cm Länge, 22 cm Breite, 15 cm Dicke und einem Gewicht von 14 kg. Die Geschwulst war glatt, derb-fleischig, zwischen Nierenkapsel und Niere liegend, aber in diese übergehend, die Niere selbst war zu einem dünnen Anhängsel geschwunden. Die Schnittfläche des Tumors erschien glatt, grauweiss, aus Läppchen bestehend, die von radiären und sich kreuzenden Bindegewebszügen und Gefässen umgeben und durchbrochen waren. Dazwischen lagen Züge und Inseln von blassroter Farbe und markiger Beschaffenheit. Mikroskopisch bestand der Tumor aus einer sarkomatösen, sehr viele Spindel-, lymphoide und epitheliale Zellen enthaltenden Grundsubstanz, ferner aus Haufen von Drüsenschläuchen, ausgekleidet mit einer einschichtigen Lage niedriger Cylinder- oder kubischer Epithelzellen und zahlreichen, in Zügen und Bündeln gelagerten quergestreiften Muskelfasern. Die letzteren haben sich nach Johnes Ansicht aus Zügen und Bündeln glatter Muskelfasern entwickelt. Bezüglich der Genese ist Johne abweichend von anderen Autoren (s. Lubarsch) der Meinung, dass die quergestreiften Muskelfasern nicht embryonalen Keimen, sondern jenem Netze von Bündeln glatter Muskel-

fasern entstammen dürften, welches nach Eberth im subkapsulären Bindegewebe eingebettet ist. Verf. glaubt die Entstehung der heteroplastischen Rhabdomyome überhaupt auf eine Metaplasie aus glatter Muskulatur zurückführen zu können, da eine Durchsicht der Kasuistik lehre, dass fast in allen Organen, die Sitz von Rhabdomyomen gewesen wären, glatte Muskelfasern enthalten seien. (Vergl. dagegen das Kapitel Rhabdomyome in „Lubarsch, Geschwülste, Jahrgang II der Ergebnisse.)

b) Leiomyom.

Litteratur.

1. Cadéac, Revue vétér. 10. 1885. p. 6.
2. A. Eber, Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin. 1892. S. 316.
3. Frank, Tierärztliche Geburtshülfe.
4. Gratia, Annal. de méd. vét. Vol. XXXIX. p. 508.
4a. Görig, Deutsche tierärztliche Wochenschr. 1896. S. 29.
5. Kitt, Münchener Jahresbericht. 1884/85. S. 74 und 1885/86. S. 79.
6. Kohlhepp, Myofibrom bei einer Kuh. Badische Mitteilungen. 1885. S. 171.
7. Liénaux, Myome de la vessie chez un chien. Annal. belgiques. Année 43. p. 662.
8. Lothes, Leiomyom des Pferdemagens. Berl. tierärztl. Wochensch. 1890. S. 185.
9. Lucet, Rec. de méd. vét. 1894. Nr. 23. (Leiomyome des Ösophagus.)
10. Maguire, The veterinarian. Vol. LXVII. p. 609. (Leiomyome des Pferdemagens.)
11. Rabe, Jahresbericht der Tierarzneischule zu Hannover. 1876. S. 68.
12. Tetzner, Zeitschr. f. Veterinärkunde. Bd. I. 1890. S. 421.
13. van Tright, Myom der blaas. Holländ. Zeitschr. 1884. S. 12.
14. Schütz, Archiv f. Tierheilkunde. Bd. VII. S. 14.

Die Leiomyome bilden rundliche, scharf umschriebene Geschwülste, deren Konsistenz im allgemeinen fest, aber abhängig von der Menge des darin enthaltenen Bindegewebes ist. Nimmt das letztere einen bedeutenden Teil der Neubildung ein, so bezeichnet man sie als Myofibrom. Die Unterscheidung eines Myoms von einem Fibrom ist unter Umständen sehr schwierig. Makroskopisch erscheinen auf der Schnittfläche die bindegewebigen Anteile der Geschwulst weiss, die muskulösen rötlich weiss oder rötlich grau. Die Muskelzellen lassen sich durch einfaches Zupfen schwer isolieren, leichter nach 24stündiger Einwirkung von 20% Salpetersäure oder nach 20—30 Minuten langer Behandlung mit $33^1/_3$% Kalilauge. Die mikroskopische Diagnose stützt sich ferner auf das eigentümliche Verhalten der Myomzellen gegen Pikrokarmin, welches die Muskelfasern gelb, das Bindegewebe rot färbt.

Im Verhältnis zu dem bei Menschen so häufigen Auftreten von Myomen (nach Fritsch findet man fast bei jeder zehnten Frau ein oder mehrere Myome im Uterus) erscheinen die höchstens 30 in der tierärztlichen Litteratur niedergelegten Befunde doch sehr spärlich. Die meisten dieser Beobachtungen beziehen sich auf den Uterus und die Vagina, es folgen der Häufigkeit nach die Myome des Magens, des Darmes, des Ösophagus, der Unterhaut, der Prostata und der Harnblase.

Von Myomen (Fibromyomen) des Uterus hat Frank (3) neun Fälle zusammengestellt, zu denen in der neueren Litteratur nur noch sechs kommen. A. Eber (2), der auch diese Mitteilungen gesammelt hat, beobachtete neuerdings im Uterus eines Rhinozeros multiple Leiomyome. Fast die ganze Uteruswand war von dicht gelagerten, rundlichen Geschwulstknoten von Haselnuss- bis Kindeskopfgrösse durchsetzt. Dieselben lagen in der Submukosa, waren von intakter Schleimhaut überzogen und liessen sich in toto heraus lösen, es handelte sich demnach um ein submuköses Leiomyom. Die Myome bezw. Fibromyome des Uterus, vorwiegend bei Kühen gefunden, entwickeln sich submukös, intramuskulär und subperitoneal, letztere brechen nach der Bauchhöhle vor und können gestielt werden. Diese Geschwülste können kolossale Dimensionen annehmen; die Litteratur registriert Geschwülste des Uterus von 36 kg beim Schwein und bis 100 kg Gewicht beim Rinde. (Kitt, pathol. anat. Diagnostik II S. 583.) Ähnlich gebaut sind die myomatösen Neubildungen der Scheide, wie sie von Kohlhepp (6), Görig (4a) und Gratia (4) bei Kühen, von Müller bei Hündinnen gefunden werden.

Leiomyome des Magens bei Pferden haben Rabe (11), Lothes (8) und Maguire (10) beschrieben; sie entwickeln sich aus der Muscularis und dringen entweder nach innen oder nach aussen vor. Auch in der Darmwandung kann es zur Bildung von Leiomyomen kommen; so beschreibt Cadéac (1) eine kindskopfgrosse Geschwulst, welche das Duodenum eines Pferdes umgab und verengerte, Schütz (14) ein Myom des Jejunum und Tetzner (12) ein faustgrosses, subseröses Myom des Mastdarmes, ebenfalls beim Pferde. Über das Auftreten von Myomen des Ösophagus beim Pferde berichtet Lucet (9).

Über das Vorkommen von Myomen in der Harnblase finde ich in der tierärztlichen Litteratur zwei Mitteilungen. Liénaux entfernte bei einem Hunde operativ eine mannskopfgrosse, derbe, weissliche Geschwulst, welche aussen auf der Harnblase aufsass und in die Beckenhöhle hineinragte. Augenscheinlich nahm das glattfaserige Myom seinen Ursprung aus der Muscularis der Blasenwand. Ein zweites Myom fand van Trighr (13) bei der Sektion eines Hundes an der rechten Seitenwand der sehr vergrösserten Harnblase. Die Neubildung füllte die Harnblase fast ganz aus, war auf dem Durchschnitt blassrot und verlegte die Mündungsstelle des rechten Harnleiters.

Den seltenen Fall eines subcutanen Leiomyomes, welches bei einem Pferde in der Gegend des Kniegelenkes sass und 250 g wog, teilt Kitt (5) mit.

In der Prostata bei Hunden kann es durch Hyperplasie des fibromuskulären Gewebes zur Bildung von Knoten kommen, wobei das Drüsengewebe cystisch entartet (Fibromyoma cysticum [Kitt]).

Die Leiomyome sind im ganzen gutartige Geschwülste. Beim Menschen sind in neuerer Zeit Metastasenbildungen beobachtet worden, während etwas ähnliches bei Tieren nicht bekannt geworden ist. Von regressiven Meta-

morphosen kommen bei denselben vor: Verkalkung, Fettmetamorphose, hyaline Degeneration und Cystenbildung (Myoma cysticum).

7. Gliome und Neurome.

a) Gliome.

Litteratur.

1. Dörrwächter, Gliosarkom am Rückenmarke einer Kuh. Deutsche tierärztliche Wochenschrift. 1896. S. 79.
2. Gratia, Tumeur du Ganglion de Gasser correspondant. Annal. de méd. vét. 1889. p. 247. Ref. im Jahresbericht Ellenberger-Schütz. 1890. S. 84.
3. Piana, Glioma della midolla spinale di un cane. Clin. vet. Vol. XII. p. 5 ff. Ref. in Jahresbericht Ellenberger-Schütz. 1890. S. 84.

Als Gliome bezeichnet man Neubildungen, welche durch eine Wucherung der Gliazellen bedingt sind und im Centralnervensystem sowie im Auge vorkommen. Die Struktur entspricht dem normalen Neurogliagewebe; rundiche, spindelförmige, zuweilen vielfach verästelte Zellen in körniger Grundsubstanz. Die Gliome treten auf in Form kleinster bis etwa faustgrosser Geschwülste, welche von mässig fester Konsistenz und grauem, markigen Aussehen, bei stärkerem Gefässgehalt rötlich sind. Kombinationen kommen vor mit Fibromen, Myxomen und Sarkomen.

Über gliomatöse Neubildungen finde ich in der tierärztlichen Litteratur nur drei Mitteilungen, welche sich auf das Centralnervensystem beziehen, während Gliome der Netzhaut bei den Haustieren bisher nicht beschrieben worden sind. Gratia (2) fand bei einem Jagdhunde, an dem während des Lebens Atrophie der Temporal- und Orbitalgegend und Lähmung der linken Oberlippe konstatiert worden war, ein Gliom, welches vom Ganglion Gasseri ausging. Dasselbe war haselnussgross, von länglicher Gestalt, von rötlicher Farbe, wurde von einer glatten festen Hülle umschlossen und barg im Innern eine schlaffe, fast zerfliessende Masse. Die Geschwulst dehnte sich nach oben bis zu den Wurzeln des 5. Nerven aus und begleitete nach unten, indem sie sich teilte, den Ober- und Unterkieferast dieses Nerven auf 1—2 cm hin. Der Tumor hatte an der Varolsbrücke eine Vertiefung veranlasst und auf die Wurzeln der Nn. abducens, facialis und acusticus einen Druck ausgeübt.

Bei der Sektion eines unter Lähmungserscheinungen zu Grunde gegangenen Hundes fand Piana (3) eine kleine Geschwulst im Niveau des 2. und 3. Bauchwirbels an der rechten Hälfte der dorsalen Fläche des Rückenmarks. Dieselbe war länglich oval (10 bezw. 6 mm), von scheibenartiger Gestalt, von weisslich gelber Farbe und wurde von der Dura bedeckt. Der Aufbau dieses Tumors, zu dessen Erläuterung mehrere Abbildungen beigefügt sind, glich dem der Neuroglia. In dem dorsalen und mittleren Teile der Geschwulst konstituieren die zarten Fäden ein feines Netzwerk mit mässig weiten Maschen, wie in der weissen Rückenmarksubstanz. Die spärlichen Kerne lassen ihre

Umgebung zu einem protoplasmatischen Zellenkörper, einem Knotenpunkt der davon abgehenden Fasern anschwellen. Die Charaktere der Neuroglia der grauen Substanz beschränken sich auf zwei Züge, deren einer gegen die Mitte des Tumors vordringt, deren anderer nahe an dessen ventraler Oberfläche lateralwärts zieht. Das Gewebe zeigt hier in seiner Grundlage einen dichten, oftmals der Maschen gänzlich entbehrenden Filz von Fasern, in welchen deutlich verzweigte Ganglienzellen eingesprengt sind, deren Fortsätze an ihrer Basis zart gestreift sind und sich in dem Stroma verlieren; ihre Kerne sind bedeutend grösser als die der bindegewebigen Grundlage. Bezüglich der ausführlicheren Beschreibung des mikroskopischen Bildes muss auf das Original oder auf den Jahresbericht verwiesen werden (s. Litt.).

Dörrwächter (1) konstatierte bei der Schlachtung einer Kuh, welche einen unsicheren, schwankenden Gang gezeigt hatte, im Bereiche des 1.—3. Rückenwirbels folgende Abnormitäten: Unmittelbar unter den Wirbelkörpern befand sich eine faustgrosse Geschwulst von grauweisser Farbe, weicher Konstanz und glatter Oberfläche; die Schnittfläche war markig, gallertig. Bei näherer Untersuchung ergab sich, dass der Tumor durch Stränge fest mit der Wirbelsäule verbunden waren, die sich als der letzte Halsnerv und der erste Rückennerv erwiesen und welche von der Neubildung vollständig umschlossen waren. An der Dura mater spinalis befanden sich linkerseits an der entsprechenden Stelle fünf polypenartige Geschwülste von Erbsen- bis Haselnussgrösse, welche graugelbe Farbe, mässig feste Konsistenz, glatte Oberfläche und weisse, markige Schnittfläche zeigten. Mikroskopisch wurden zahlreiche rundliche, spindel- und sternförmige Zellen nachgewiesen, die ein granuliertes Aussehen und einen centralen Kern zeigten. Dörrwächter bezeichnet daraufhin die Neubildung als ein Gliosarkom. (Ein Zusammenhang der Geschwulst mit dem Rückenmark geht aus der Beschreibung nicht hervor, sondern nur mit der Dura und Pia; die Diagnose „Gliom“ erscheint mir nicht gesichert, wahrscheinlich handelt es sich um ein Sarkom mit polymorphen Zellen. D. Ref.)

b) Neurome.

Litteratur.

1. Kitt, Pathol. anatom. Diagnostik. Bd. II. S. 612.
2. Möller, Allgemeine Chirurgie. S. 397.
3. Morot, Annales belgiques. 1886. p. 620.
4. Derselbe, Lyoner Journal. 1888. p. 248.
5. Ostertag, Handbuch der Fleischbeschau. S. 300.
6. Rigot, Recueil de méd. vét. 1829.
7. Trasbot, Soc. centrale. 13 mars. 1879.

Als Neurome kann man streng genommen nur solche Geschwülste bezeichnen, welche wesentlich aus neugebildeten Nervenfasern bestehen. Die

in der Litteratur beschriebenen Neurome aber sind grösstenteils fibröse oder myxomatöse Neubildungen, welche aus der Wucherung des Perineurium und des Neurilemm hervorgehen, während die nervösen Elemente selbst sich passiv verhalten. Sie bilden meist spindelförmige Anschwellungen im Verlaufe der Nerven und treten sehr häufig multipel auf. Verbreitet sich die knotige Auftreibung über ein ganzes Nervengebiet und ist sie mit Schlängelung der Nerven verbunden, so enstehen aus Knoten zusammengesetzte Stränge, welche man nach Verneuil als plexiformes Neurom, nach Bruns als Rankenneurom bezeichnet. Die echten Neurome gehören bei den Menschen, wenn sie überhaupt vorkommen, zu den allerseltensten Neoplasmen (Lubarsch).

Bei Tieren sind wahre Neurome bisher mit Sicherheit überhaupt noch nicht nachgewiesen worden. Alle unter dieser Bezeichnung beschriebenen Tumoren sind falsche Neurome, d. h., es sind Fibrome und Myxome des bindegewebigen Teiles der Nerven. Dieselben hätten ihrem Baue nach bei den Fibromen und Myxomen Platz finden müssen: wenn sie trotzdem an dieser Stelle hier besprochen werden, so geschieht dies deshalb, weil man diese Neubildungen unter der Rubrik „Neurome" zu finden gewöhnt ist.

Die Zunahme des Bindegewebes erfolgt bald mehr im Innern der Nervenbündel durch Wucherung des Endoneurium, bald mehr in den äusseren Teilen durch Proliferation des Perineurium. Im ersteren Falle werden die Nervenfasern auseinander gedrängt, im letzteren werden die Nervenbündel, bezw. der ganze Nerv ringsum durch Bindegewebe eingehüllt.

Nach Ostertag (5) kommen bei Rindern Neuromyxome der Interkostalnerven vor, welche anfangs hanfkorn- bis erbsengrosse, später bis kartoffelgrosse, graue und feste Knoten bilden, welche den Nerven ringförmig umschliessen. In den grösseren Knoten tritt das myxomatöse Gewebe mehr in den Vordergrund. Sie kommen oft in grosser Zahl vor, wodurch der Nerv ein rosenkranzförmiges Aussehen annimmt (plexiformes Neuromyxom). — Morot (3) beobachtete an den dorsalen, kostalen und sternalen Nerven bei Kühen „Neurome"; bei zwei Tieren wurden mehr wie 120, bei einer mehr wie 100 und bei zweien mehr wie 80 beobachtet. Der makroskopischen Beschreibung nach handelte es sich um Neuromyxome. Derselbe Autor (4) fand bei einer alten Kuh 1315 Neurome, von denen 134 an der Basis des Herzens, 30 am Kehlkopf und Zungengrunde, 358 in den Armgeflechten und 811 in den Zwischenrippenräumen sassen. Ihre Grösse schwankte zwischen der einer Erbse bis zu der einer Nuss.

Nach der Neurotomie treten auch bei Pferden am centralen Nervenstumpfe nicht selten Neubildungen auf, welche den Amputationsneuromen des Menschen analog sind. Mitteilungen darüber liegen u. a. von Trasbot (7) (N. plantaris), Rigot (6) und Möller (2) vor. Möller hält

diese Geschwülste für echte Neurome, doch ist der Beweis dafür noch keineswegs erbracht. Wie bei den Amputationsneuromen des Menschen wird es sich auch hier nicht um eine eigentliche Neubildung von Nervenfasern, sondern im wesentlichen um eine Wucherung des Nervenbindegewebes handeln; von einem Regenerationsversuch der durchschnittenen Nerven kann nur insofern die Rede sein, als ein Längswachsthum der alten Fasern nachweisbar ist. Man wird deshalb gut thun, auch diese Geschwülste als Neurofibrome zu bezeichnen, bis exakte Untersuchungen uns von dem Vorkommen wahrer Neurome bei Tieren überzeugt haben.

8. Hämangiom und Lymphangiom.

a) Hämangiom.

Litteratur.

1. Bonnet, Münchener Jahresbericht. 1881/82. S. 98.
2. Dieckerhoff, Spezielle Pathologie und Therapie. Bd. I.
3. Ercolani, Referat im Repertorium der Tierheilkunde. 1854.
4. Grebe, Archiv f. Tierheilkunde. Bd IX. S. 356.
5. Heyne, Angiom der Nase. Schneidemühls Rundschau. 1885. S. 75.
6. Kitt, Patholog. anatom. Diagnostik.
7. Lucet, Recueil. 1890. p. 379.
8. Martin, Münchener Jahresbericht. 1882/83. S. 104.
9. Möller, Allgemeine Chirurgie.
10. Montané, Revue vétér. 1890. p. 683.
11. H. Saake, Archiv f. Tierheilkunde. Bd. XIX. S. 193.
12. W. Saake, Über angiomatöse Entartung der Leber. Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin. Bd. XXII. S. 142.
13. Siedamgrotzky, Sächsischer Bericht. 1874. S. 39.

Hämangiome oder kurzweg Angiome nennt man Geschwülste, die vorwiegend aus neugebildeten Blutgefässen bestehen. Danach sind solche Neubildungen ausgeschlossen, die durch Erweiterung präformierter Gefässe entstanden sind (Aneurysmen, Varices).

Man unterscheidet:

1. Das Angioma simplex (Telangiektasia), bestehend aus normal schon vorhandenen, aber erweiterten und geschlängelten Kapillaren und Venen. Mikroskopisch sind die Kapillaren stark erweitert und geschlängelt, dabei ist die Wand zuweilen zart, in anderen Fällen auffallend verdickt.

2. Das Angioma cavernosum (Tumor cavernosus), bestehend aus einem System weiter, mannigfach gestalteter Hohlräume, welche von einander nur durch bindegewebige Scheidewände getrennt sind. Die Scheidewände bestehen aus kernhaltigem Bindegewebe oder aus Spindelzellengewebe und sind hier und da von Öffnungen durchbrochen. Die Innenfläche der Hohlräume, welche mit Blut angefüllt sind, ist mit Endothel ausgekleidet. Die ganze Neubildung ist am besten zu vergleichen mit dem Corpus cavernosum penis.

Im Vordergrunde der bei Tieren beobachteten Hämangiome stehen unbedingt die Angiome der Leber. Während H. Saake (11) diese Neubildungen, welche man in der Leber geschlachteter Rinder nicht gerade selten antrifft, als multiples disseminiertes Leberangiom bezeichnet, spricht Kitt (6) von kapillarer fleckiger Angiomatose s. Telangiektasie. H. Saake sah kurz nach einander drei Fälle. Die Lebern waren im ganzen normal, nur liessen dieselben unter der Serosa viele hirsekorn- bis linsengrosse dunkelbraune Flecke erkennen, welche scharf umgrenzt waren und unter der Oberfläche ein wenig zurückblieben. Bei der mikroskopischen Untersuchung gehärteter Präparate zeigte es sich, dass an den betreffenden Stellen die Kapillaren sich zu grösseren Räumen erweiterten und die Leberzellenbalken teils schmäler waren, teils ganz fehlten. Die teils leeren, teils mit Blut und thrombotischem Gerinnsel angefüllten Herde waren nicht regelmässig angeordnet, sondern befanden sich sowohl in der Peripherie wie im Centrum der Acini. Überall waren die Räume mit Endothel umgeben, demnach muss es sich um erweiterte Gefässe und nicht um Extravasate handeln. H. Saake fand ausserdem in den Arterien und Pfortaderästen in dem interlobulären Gewebe vielfach Thromben und darin Leberzellen, Er glaubt nun, dass diese Leberzellenembolie die Ursache für das Angiom abgegeben habe, indem die Verlegung der kleinen Gefässe durch die Leberzellen Stauung bedingen konnte, welche ihrerseits zur Dilatation führte. Da nun gerade in der Leber die Kapillaren sehr schwachwandig sind, so konnten sich die erweiterten Kapillaren bei dem durch Stauung erhöhten Blutdruck leicht zu den sinuösen Räumen ausbilden.

Diese Auffassung H. Saakes war aber mit grosser Vorsicht aufzunehmen, zumal Schmorl (Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Puerperaleklampsie, 1893) und Lubarsch (Fortschritte der Medizin, 1893) nachgewiesen hatten, dass die vermeintlichen Leberzellenembolien in der Leberarterie und Pfortader fast immer durch das Zerschneiden des Organs hervorgerufene Kunstprodukte seien. Nach Schmorl kann man den Befund von Leberzellen innerhalb der Blutgefässe nur dann als pathologisch, d. h. als intra vitam entstandene Erscheinung beweisen, wenn man grosse Stücke aus verschiedenen Stellen der Leber in Müllerscher Flüssigkeit, der etwas Sublimat zugesetzt war, bei Brüttemperatur 14 Tage lang härtet und nach Ablauf dieser Frist aus denselben kleine Stücke herausschneidet, dergestalt, dass nur die centralen Partien benutzt werden. Ganz neuerdings hat nun W. Saake (12) (Sohn) 11 weitere Fälle von Leberangiom beim Rinde unter Anwendung dieser von Schmorl verlangten Kautelen eingehend untersucht und sein Augenmerk besonders auch auf die Frage der Leberzellenembolien gerichtet. Er konnte nun in 6 dieser 11 Fälle mit absoluter Sicherheit Leberembolien nachweisen, und zwar nicht nur in den Venen oder Verzweigungen der Pfortader, sondern auch in den Arterien. „Die Leberzellen waren mit der

allergrössten Deutlichkeit in allen Stadien vom völlig intakten Zustand bis zum gänzlichen Zerfall in den Thromben erkennbar". Während aber in den drei von H. Saake untersuchten Fällen die Blutanhäufungen immer und unbedingt als angiomatöse Erweiterungen der Leberkapillaren aufzufassen waren, erwiesen sich in den von W. Saake untersuchten Lebern die Blutanhäufungen nur zum Teil als Angiome, zum Teil aber auch als Hämorrhagien in der Lebersubstanz. Die Bezeichnung „angiomatöse Entartung" ist daher nicht mehr zutreffend, da neben den angiomatösen Erweiterungen auch echte Hämorrhagien vorhanden sind; aus demselben Grunde passt aber auch die von W. Saake nach Jürgens Vorgange vorgeschlagene Bezeichnung „hämorrhagische Hepatitis" nicht für diesen Prozess. Für die schon von H. Saake aufgestellte Hypothese, dass die angiomatösen Erweiterungen der Leberkapillaren durch eine Drucksteigerung in dem Kapillarsystem infolge der Thrombosen zustande kämen", macht W. Saake weiter geltend, dass die Thrombenbildung durch die an vielen Gefässwänden nachweisbaren Alterationen begünstigt und der Entstehung von Hämorrhagien durch eine verminderte Festigkeit dieser Gefässwände Vorschub geleistet wird. Sämtliche Lebern stammten auffallenderweise von Kühen, die gekalbt oder verkalbt hatten. Die Vermutung, dass die Leberveränderungen mit der Gebärthätigkeit in äthiologischem Zusammenhange stehen, ist daher um so weniger von der Hand zu weisen als die Befunde Saakes grosse Ähnlichkeit haben, mit denen, welche Klebs, Lubarsch, Schmorl u. a. in der Leber bei an Puerperaleklampsie verstorbenen Frauen erhoben haben.

Kitt (6) versucht für das Zustandekommen dieser eben beschriebenen Leberangiome eine andere Erklärung zu geben. Er gewahrte an mikroskopischen Schnitten zwischen den Leberläppchen Herde, die als ein Maschenwerk bluterfüllter Räume erschienen, vergleichbar dem Aussehen der embryonalen Leber. Diese Blutlakunen, teils mit Blut, teils mit Plasma angefüllt, teils auch leukocytenreich, waren allenthalben von Endothel umgeben, demgemäss als übermässig ausgeweitete Kapillaren aufzufassen. „Die Schnittbilder machen den Eindruck von embryonalen Lebern, an welchen die soliden Lebercylinder in das grosse Bluträume führende Bindegewebe des vorderen Darmgekröses einwachsen und so ihr Kapillar- und Gerüstwerk erhalten. Demnach wäre die Anomalie eine kongenitale, eine Hemmungsbildung durch stellenweises Unterbleiben des Einsprossens der Leberzellencylinder in die Gerüstsubstanz, deren kapillare Maschen hierdurch nicht genügend eingeengt werden, entstehend".

Dieser Auffassung Kitts gegenüber betont W. Saake (12), dass beim Menschen die Leberangiome mit zunehmendem Alter häufiger werden, dass dieselben also nicht den kongenitalen, sondern den erworbenen Abnormitäten angehören. Damit stehe im Einklange, dass, soweit er erfahren konnte, bisher bei Kälbern kein derartiger Fall beobachtet worden sei.

Martin (8) beobachtete zugleich mit der Angiomatose der Leber beim Pferde cavernöse Geschwülste der Milz und Lunge, bei einem Rinde ein Angiom der Milz.

Angiome der Haut wurden bei Pferden und Hunden wiederholt konstatiert (Möller, Kitt, Lucet). Siedamgrotzky (13) beschrieb ein Angiom der Unterhaut eines Pudels, welches durch die Haut blauschwarz durchschimmerte. Die Geschwulst bestand aus stark gewundenen geknäuelten Gefässen von 0,06—2,25 mm Dicke, welche von der hinteren Bauchdeckenarterie versorgt wurden. Ein kindskopfgrosses Fibroangiom an der Schwanzwurzel eines Pferdes sah Bonnet (1).

Von verschiedenen Seiten (Hahn, Heyne, Urban) wurden Angiome der Nasenscheidewand bei Pferden mitgeteilt; doch handelt es sich bei manchen derselben, z. B. im Falle Heyne (5) nicht um eine Neubildung von Blutgefässen, sondern um eine Erweiterung der geräumigen Venen der Submukosa (Phlebektasie). Ob die Ansicht Dieckerhoffs (2) zu Recht besteht, dass die als „Flächenangiome“ beschriebenen Prozesse der Nasenschleimhaut nichts weiter darstellen als eine chronische fibröse Entzündung mit Wucherung und amyloider Degeneration der Schleimdrüsen, steht noch dahin, wenn auch Grawitz in einem speziellen Falle diese Veränderung festgestellt hat. Die Bezeichnung „Rhinosklerom“ für diesen Prozess ist jedenfalls nicht am Platze, denn als Rhinosklerom bezeichnet man in der Medizin eine ganz spezifische Affektion, für welche wir bei Tieren bisher kein Analogon haben.

Als seltene Befunde seien noch erwähnt ein von Ercolani (3) in der Wand der linken Herzkammer, und ein von Montané (10) im Endocardium eines Pferdes gefundenes Angiom, sowie ein diffuses Angioma cavernosum, welches Grebe (4) an den Lippen, dem Zahnfleisch und dem Gaumen eines Pferdes ermittelte.

b) Lymphangiom.

Litteratur.

1. **Kitt**, Münchener Jahresbericht. 1885/86. S. 77.
2. **Schindelka**, Lymphangiome bei einer Katze. Österreichische Zeitschr. f. wissensch. Veterinärkunde. Bd. IV. 1892. S. 140.

Das Lymphangiom (Angioma lymphaticum) ist für das Lymphgefässsystem dasselbe, wie das Angiom für das Blutgefässsystem. Es handelt sich um Erweiterungen der Lymphbahnen zuweilen gleichzeitig verbunden mit einer Hypertrophie der Lymphgefässwände und des dazwischen liegenden Gewebes. In den Maschenräumen findet man klare, selten milchig aussehende Lymphe. Mitunter komplizieren sich Bindegewebswucherungen der Haut mit Ektasien der Lymphgefässe (Elephantiasis lymphangiectatica).

Bei Tieren ist das Lymphangiom eine grosse Rarität. Ich finde in der ganzen Litteratur nur zwei Mitteilungen darüber. Schindelka (2) beschreibt ein Lymphangiom der Mamma einer Katze, die Lymphgefässe waren erweitert, geschlängelt, kleinfingerdick.

Kitt (1) beobachtete ein flächenhaftes Lymphangiom, welches an der Oberfläche des Herzens eines Pferdes nahe der Spitze seinen Sitz hatte. Es handelte sich um ein zierlich geschlungenes, in sich zurücklaufendes und anastomosierende Äste treibendes subepikardiales Lymphgefäss, welches normale Endothelien trug, die Wandung war durch Spindelzellen etwas verstärkt.

(Fortsetzung folgt im nächsten Bande.)

b) Missbildungen der Haustiere.

Von

A. Stoss, München.

Litteratur.

1. **Ahlfeld**, Die Missbildungen des Menschen 1880.
2. **Derselbe**, Beitrag zur Lehre von den Zwillingen. VI. Die Entstehung der Acardiaci. Arch. f. Gynäkolog. Bd. XIV. S. 321.
3. **Antoine**, Histoire de l'Acad. des Sc. de Paris 1703. p. 29.
4. **Bonnet**, Über die Entwickelung der Allantois und die Bildung des Afters bei den Wiederkäuern und über d. Bedeutung d. Primitiv-Rinne und des Primitivstreifs bei d. Embryonen der Säugetiere. Anat. Anz. III. Jahrg. S. 105.
5. **Born**, Über die Furchung der Eier bei Doppelbildungen. Bresslauer ärztl. Zeitschr. 1887.
6. **Cazeau**, Description d'un monstre péracéphale. Mémoire de la société de biologie. Vol. III.
7. **Claudius**, Die Entwickelung der herzlosen Missbildungen.
8. **Cist**, Frorieps Notizen. Bd IX. Nr. 4 1824. S. 53
9. **Dareste**, Produktion artificielle des Monstrosités. Paris 1877.
10. **Driesch**, Entwicklungsmechanische Studien. Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie. Bd. 53. 1892.
11. **Dönitz**, Beschreibung und Erläuterung von Doppelmissgeburten. Arch. für Anatomie und Physiologie 1866.
12. **Emmert**, **Meckel's** Arch. f. Physiologie. Bd. VI. S. 1.
13. **Förster**, Die Missbildungen des Menschen 1861.
14. L. **Gerlach**, Die Entstehung der Doppelmissbildungen bei den höheren Wirbeltieren. Stuttgart 1882.
15. **Derselbe**, Über die Entstehungsweise der vorderen Verdoppelung. Deutsch. Arch. f. klin. Med. v. Ziemssen und Zenker. Bd. 42.
16. **Guillebeau**, Mitteilungen der naturforschenden Gesellschaft in Bern 1800. S. 120.
17. **Gurlt**, Über tierische Missbildungen. Berlin 1877.
18. **Derselbe**, Lehrb. d. patholog. Anat. d. Haus-Säugetiere; II. Teil. Missgeburten.
19. **Hempel**, De monstris acephalis. Inaug.-Diss. 1850.
20. **Hering**, Acephalus bipes. Repertorium f. Tierheilk. v. Hering. Bd. 14. 1853.
21. O. **Hertwig**, Urmund und Spina bifida. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 39.
22. **Klaussner**, Mehrfachbildungen bei Wirbeltieren. München 1890.
23. **Klebs**, Allgemeine Pathologie. S. 810.
24. **Kitt**, Eine Eihautmole vom Rinde. Deutsch. Zeitschr. f. Tierheilkunde. Bd. XVI.
25. **Derselbe**, Pathologische Anat. d. Haustiere. Bd. I. S. 59.

26. Küster, Die Pathologie des Fötus 1888.
27. Malacarne, Oggeti più interessante di ostetricia e di storia naturali essistenti nel museo ostetricio della regia università di Padova 1807. p. 78.
28. H. Meckel, Über die Verhältnisse des Geschlechtes. Müllers Arch. 1850.
29. Moreau, Dissertatio anatomica physiologica auctore. V. Moreau, praeside N. Jadelot. Nancy 1784.
30. Panum, Beitrag zur Kenntnis der physiologischen Bedeutung der angeborenen Missbildungen. Virchows Arch. Bd. 72. 1878.
31. Pratolongo, Annali di Science e Littere. Vol. I. p. 27.
32 Rauber, Giebt es Stockbildungen bei den Vertebraten? Morph. Jahrb. 1879. S. 167.
33. Derselbe, Die Theorie der excessiven Monstra. Virchows Arch. Bd. 71, 73, 74.
34. Derselbe, Formbildung und Formstörung in der Entwickelung von Wirbeltieren. Morph. Jahrb. Bd. V. S. 661; Bd. VI. S. 1 u. 129.
35 Rieck, Vier Beiträge zur Lehre von den tierischen Missbildungen. Österr. Monatsschr. f. Tierheilkunde 1887.
36. Roux. Über die künstliche Hervorbringung halber Embryonen durch Zerstörung einer der beiden Furchungskugeln sowie über die Nachentwickelung der fehlenden Körperhälfte Virchows Arch. Bd. 114. S. 113.
37. Rudolphi, Bemerkungen aus dem Gebiete der Naturgeschichte. Bd. I. S. 182. Berlin 1804.
38. Rupprech, Berl. tierärztliche Wochenschr. VII. Jahrg.
39. Rückert, Über die Anlage des mittleren Keimblattes u. d. erste Blutbildung b. Torpedo. Anat. Anz. 1887. Nr. 4.
40. O. Schultze, Die künstliche Erzeugung von Doppelbildungen. Arch. f. Entwickelungsmechanik Bd. I. H. 2. 1894.
41. Stoss, Missbildungen. Jahresber. d. k. tierärztl. Hochschule München 1895—1896.
42. Thoma, Untersuchungen über die Histogenese und Histomechanik des Gefässsystemes. Stuttgart 1893.
43. Vachetta, Sull' uovo abortivo nella vacca. La Clinica veter. p. 116. 1882.
44. Walley, Anidian monster (Mole) with dropsy of the placental membranes. The journ. of comp. patholog. and therap. 1893. Vol. VI. p. 85.

Mehrfachbildungen.

Die Mehrfachbildungen nehmen unter den Missbildungen eine ganz eigenartige Stellung ein, indem, wie Rauber (32) hervorhebt, ihre extremsten Entwickelungen normale Produkte liefern, nämlich die monochorialen Zwillinge und nur ihre geringeren Grade pathologische Erscheinungen darstellen. Aber selbst für diese stellt Rauber den pathologischen Charakter in Frage, indem er sie mit der Stockbildung (Cormi) der niederen Tiere identifiziert, welche somit selbst dem Stamme der Vertebraten nicht fehlte.

Es darf deshalb nicht wundernehmen, wenn die den Pathologen wie den Embryologen in gleicher Weise interessierende Frage nach der Entstehungsweise der Doppelbildungen sich ausnehmend zahlreicher Lösungsversuche erfreut. Als Material hierzu eignen sich aber nicht ältere Föten oder ausgetragene Exemplare, sondern nur die Embryonalanlagen der fraglichen Monstren. Damit sollen erstere nicht lediglich in die Schaubuden der Jahrmärkte verwiesen werden, sondern vielmehr als kostbares Material für weitere Forschungen der Zukunft zu erhalten gesucht werden.

Dass es geradezu unmöglich ist, Doppelbildungen der höheren Wirbeltiere, der Säugetiere, in der Embryonalanlage zu beschaffen, bedarf keiner Klarlegung. Wir können uns aber mit den an niederen Vertebraten erhofften und zum Teil auch gefundenen Resultaten um so mehr beruhigen, als die vergleichende Entwickelungsgeschichte Beweis um Beweis für die Richtigkeit der These eines einheitlichen Entwickelungsprinzipes des ganzen Wirbeltierstammes erbringt.

Aber nicht nur der Beobachtung, sondern auch dem Experiment sind im Gegensatz zu den Säugetiereiern die dotterreichen, ausserhalb des Mutterleibes sich entwickelnden Eier zugängig. Mannigfache Missbildungen, zumeist Doppelbildungen wurden bekanntlich auf diesem Wege durch Dareste, Gerlach, Roux, Driesch, Hertwig, Schultze u. a. erzielt.

Vor dieser positiven Epoche der Forschung, deren Beginn erst in die letzten Decennien fällt, waren Doppelbildungen ausgetragener Säugetiere oder höchstens älterer Föten das einzige Untersuchungsmaterial. Was lag da näher als in den Doppelmonstren die Verwachsung zweier ursprünglich wohlgeformter, selbständiger, aus zwei Eiern stammender Zwillinge zu erblicken?

Lémery hatte schon im Jahre 1724 in der Pariser Akademie diese Meinung ausgesprochen, doch schon Winslow liess dagegen Bedenken laut werden, indem er, entsprechend der alten Evulotionstheorie, nach der sich bekanntlich der Embryo aus dem Ei, wie die Blume aus der Knospe entwickelt, die Missbildungen bereits im Ei veranlagt erblickte. Trotzdem erfreute sich die Verwachsungstheorie im Sinne Lémerys auch noch in unserem Jahrhundert zahlreicher Anhänger und erhielt durch Geoffroy St. Hilaires Gesetz der Verwandtschaft des Gleichen zu dem Gleichen (Loi de l'affinité de soi pour soi) eine kräftige Stütze.

Hierdurch war der Eigentümlichkeit Rechnung getragen, dass die Embryonen stets symmetrisch verwachsen sind, ferner wurde der bislang supponierte Druck von seiten des Uterus durch die Anziehung der gleichartigen Teile ersetzt.

Einen bedeutenden Fortschritt in der genetischen Erkenntnis brachte das Jahr 1855 durch Coste und Lereboullet, welche in der Pariser Akademie auf Grund ihrer Beobachtungen an Fischeiern die Eineiigkeit aller Doppelmonstren vertraten. Die genauere Kenntnis der Entwickelung der Eihäute bestätigte a priori die Richtigkeit dieses Satzes für die Säugetiere.

Die von Geoffroy St. Hilaire vertretene Möglichkeit der Entwicklung einer Doppelmissbildung aus einem Hühnerei mit zwei Dottern wurde von Panum, welcher ca. 80 derartige Eier bebrüten liess, widerlegt.

Gleichartig mit Coste und Lereboullet präzisiert B. Schultze seine Anschauung dahin, dass Doppelmonstren nicht durch Spaltung, sondern lediglich durch Verwachsung von Zwillingen, hervorgegangen aus einem Ei mit zwei Keimbläschen, zustande kommen.

Im Prinzip dasselbe sagt Panum in einer zwanzig Jahre später erschienenen Abhandlung (30). Bezüglich der beiden Primativstreifen, deren ursprüngliche Stellung bei den einzelnen Missbildungsformen eingehend besprochen wird, weist Panum auf die Möglichkeit ihrer Entstehung aus Eiern mit nur einem Keimbläschen hin.

Dareste (9), dessen Betrachtungen stets die normale Entwickelungsgeschichte zum Ausgangspunkte nehmen, vertritt die Theorie der primitiven Dualität jedoch nicht mehr im Sinne Lémerys, wonach zwei ursprünglich normale Embryonen verschmelzen, auch nicht mehr im Sinne Schultzes, wonach zwei Keimbläschen in einem Eie notwendig wären, sondern dass sie lediglich in einem besonderen Zustand des einen Keimbläschens beruhe, demzufolge in der entstehenden Keimhaut zwei Bildungsherde auftreten. Die Verwachsungen kommen nur in der Zeit der ersten Embryonalanlage an den sich bildenden Primitivstreifen zustande, sind aber selbst bei gemeinsamer Keimhaut nicht notwendige Folge. Bei Vögeln tritt, da sie den Dotterstock in die Bauchhöhle aufnehmen, stets, auch wenn Zwillinge auf einem Dotter mit zwei Keimbläschen sich entwickeln, Omphalopagie auf, was jedoch Dareste nicht eigentlich zu den Doppelbildungen rechnet.

Während die Verwachsungstheorie in der letzteren Fassung auf evolutionistische Entwickelungsanschauung basiert, indem sie sich ein Doppelwesen präformiert denkt, führt die von Wolff begründete epigenetische Entwicklungslehre, welche im Keimstoff eine Präexistenz der späteren Organe negiert, zur Spaltungstheorie. Wolff selbst nimmt bereits — im Jahre 1772 — Stellung gegen die Lémerysche Verwachsungstheorie: Die die Entwickelung bedingende bildende Kraft bewirke durch zu grosse oder zu geringe Energie Monstra per excessum oder Hemmungsbildungen.

Ähnlich Meckel in seiner pathologischen Anatomie 1812. Er lässt aus den infolge zu geringer Energie der Vegetationskraft getrennt bleibenden Seitenhälften der ersten Embryonalanlage ein Doppelmonstrum entstehen.

In diesem Sinne äussert sich auch v. Baer 1827 und Joh. Müller 1828. Für die Spaltung wurden innere und äussere Ursachen verantwortlich gemacht. Die mehr oder weniger getrennten Spalthälften der niedersten Entwickelungsstufen können, da besondere Organe in ihnen nicht präformiert sind, sie vielmehr nur das Bildungsmaterial enthalten, die bilateralen Embryonalteile bilden. Verwachsung oberflächlicher Teile bei doppelt vorhandener Embryonalanlage schliesst Müller nicht aus, zählt sie aber nicht zu den Fällen von Doppelbildungen, für welche eine wenigstens teilweise einfache Achse charakteristisch ist.

Die meisten späteren Embryologen schlossen sich dieser Auffassung Müllers an.

Bischoff betont vor allem das frühe Stadium, in dem allein eine Spaltung zur Doppelbildung führen kann; Reichert und Dönitz nehmen

auch die Möglichkeit einer Querspaltung an; letzterer für die Oppositionsstellung der Doppelmonstren, wogegen Dittmer die verschiedenen Stellungen aus stattgehabten Drehungen der Embryonalanlagen zu einander herleitet.

Ahlfeld (1) endlich baute die Spaltungstheorie weiter aus in Bezug auf den Mechanismus und das Resultat der Spaltung. Für ersteren wird der sphärische Druck von seiten der Zona pellucida auf die Kopfregion der Embryonalanlage bei einem gewissen Plus von Bildungsmaterial besonders in Erwägung gezogen.

Während allmählich beide Theorien in den wichtigsten Punkten übereinstimmen, indem sie die Eineiigkeit der Doppelmonstren anerkennen und den Beginn der Abnormität auf die frühesten Entwickelungsstadien verlegen, so dass ihre Gegensätze hauptsächlich in der Annahme einer primären Unität oder primären Dualität beruhen, tritt uns Ende der siebziger Jahre in den Publikationen Raubers (33) eine ganz neue Auffassung der genetischen Verhältnisse entgegen.

Während wir bisher nicht nötig hatten auf die erste Embryonalanlage sowohl wie auf die einzelnen Haupttypen der Doppelmissbildungen näher einzugehen, dank der allgemeinen Fassung der sich gegenüberstehenden Theorien, ist uns dies bei Betrachtung der Rauberschen „Radiationstheorie", die in viel weitgehenderem Masse die normal entwickelungsgeschichtlichen Verhältnisse berücksichtigt, unerlässlich. Als Untersuchungsobjekte dienten grösstenteils Fischeier, also meroblastische Eier.

Die Entwickelung der meroblastischen Eier beginnt mit der Bildung der Keimscheibe, die, wie an jedem gelegten Hühnerei zu sehen ist, ein durchscheinendes und deshalb graues Centrum, Zona pellucida, und einen weissen Rand, Zona opaca, besitzt. Von letzterer geht, indem sie, sich vergrössernd, den Dotter umwächst, die weitere Entwickelung des Embryos durch Einwachsung der Keimblätter — Gastrulation — aus[1]).

Dicht vor der an einer Stelle der äusseren Peripherie des „Keimringes" stattfindenden Einstülpung, dem Urmunde, liegt das Material für die Kopfanlage des Embryos. Dieses schiebt sich gegen das Centrum des Keimringes relativ vor, indem die beiden Hälften desselben, das Bildungsmaterial für die beiden Seitenhälften des Embryonalleibes enthaltend, sich nach rückwärts aneinander legen (Hissche Konkrescenztheorie). Die bei den höheren Wirbeltieren zwischen ihnen befindliche Furche, die Primitivrinne, stellt den durch die fortschreitende Verwachsung und Neubildung in kaudaler Richtung sich verschiebenden Urmund dar.

Die Achsenanlage des Eies erfolgt somit in radiärer Richtung vom Keimring aus gegen das Centrum. Bei der Anlage von Mehrfachbildungen

[1]) Die schematischen Abbildungen Fig. 124 im sechsten Kapitel der Hertwigschen Entwickelungsgeschichte demonstrieren diese Verhältnisse in anschaulichster Weise.

erfolgen nun nach der Radiationstheorie mehrere solche „Vorstösse“ des Keimringes.

Die zwischen beiden Achsenanlagen befindliche Partie des Keimringes, die „innere Zwischenstrecke“ wird, wenn sie von geringer Ausdehnung ist, bald zur Bildung der rechten resp. linken Hälfte der beiden Embryonalanlagen aufgebraucht sein, so dass sich im weiteren Verlaufe die beiden Hälften der „äusseren Zwischenstrecke“ zu einer einfachen Embryonalanlage vereinigen. Hierdurch entsteht je nach der Länge der inneren Zwischenstrecke eine verschieden hochgradige vordere Duplicität.

Die von O. Hertwig in seiner bekannten Arbeit „Urmund und Spina bifida“ (21) 1892 dargelegte Gastrulationstheorie der Mehrfachbildungen giebt nur die durch die Hertwigsche Auffassung des Begriffes Urmund modifizierte Radiationstheorie wieder. Nach Hertwig bildet eine mehrfache Gastrulation den Ausgangspunkt für die Entstehung von Mehrfachbildungen, so dass letztere bereits mit einer doppelten oder dreifachen Gastrula beginnen. Es dürfte sich aber empfehlen die allgemeineren Bezeichnungen Raubers beizubehalten, denn erstens ist die Auffassung Hertwigs über das Verhältnis des Urmundes zum Umwachsungsrand noch sehr umstritten, zweitens kann z. B. bei der durch Gerlach nachgewiesenen Möglichkeit der Bildung zweier Primitivrinnen aus einer Sichel beim Huhn doch nicht von einer Doppelgastrula gesprochen werden, wohl aber von einer pluriradären Embryonalanlage im Sinne Raubers.

Weiters führt Hertwig aus, dass die mehrfachen Gastrulationseinstülpungen in ihrem gegenseitigen Verhalten je nach dem Charakter des Eies und des ihm eigentümlichen Gastrulationsprozesses Verschiedenheiten zeigen, welche den Monstrositäten in den einzelnen Wirbeltierklassen ein charakteristisches Gepräge verleihen. So bedingt die Trennung des Urmundes vom Umwachsungsrand bei den Vögeln das häufige Getrenntbleiben zweier nahe beisammenliegender Gastrulationseinstülpungen, (radiärer Vorstösse des Keimringes) während bei Fischen nur Embryonalanlagen, welche in Oppositionsstellung sich befinden, gesondert bleiben, alle übrigen kaudalwärts verschmelzen. Mit anderen Worten, da die zu den beiden Seitenteilen der Embryonalanlage einbezogenen Partien des Keimringes bei den Vögeln, im Vergleich zu den Fischen, nur von ganz geringer Ausdehnung sind, wird nur bei unmittelbarer Nähe der beiden Achsenanlagen die Zwischenstrecke des Keimringes beiden Embryonalanlagen angehören.

Bald nach Raubers Publikationen erschien im Jahre 1882 von Leo Gerlach (14) ein umfangreiches Werk mit zahlreichen guten Abbildungen über die ersten Anlagen der Doppelmissbildungen bei den höheren Wirbeltieren, welche sich schon durch die gewissenhafte Darlegung der historischen Entwickelung unserer Frage dauernden Wert gesichert hat.

Gerlach pflichtet im grossen Ganzen der Radiationstheorie bei und würdigt vor allem deren entwickelungsgeschichtliche Basis im Gegensatz zu den älteren Verwachsungs- und Spaltungstheorien, hebt jedoch als Mängel hervor, dass sie erstens die differente Entwickelung der einzelnen Klassen zu wenig berücksichtige und zweitens nicht zur Erklärung aller Formen ausreiche. Bezüglich des ersten Punktes nimmt Gerlach für die vordere Duplicität des Hühnchens, trotz deren äusseren Gleichartigkeit mit der der Knochenfische einen anderen Bildungsmodus an, indem er der Rauberschen Radiationstheorie seine Bifurkationstheorie gegenüberstellt. Nach ihr strahlt nur eine einzige Embryonalanlage in die Area pellucida ein, welche in ihrer weiteren, nach vorwärts gerichteten Ausbildung bald früher, bald später gablig divergierend in zwei Schenkeln ausläuft. Hierdurch treten Doppelbildungen mit vorderer Duplicität ins Leben, deren höhere Grade (Ischiopagus) ein frühzeitigeres Eintreten der Bifurkation voraussetzen, als diejenigen Formen, bei welchen nur Kopfteile verdoppelt sind (Diprosopus, Dicephalus).

Hertwig (21) verweist bezüglich der Gerlachschen Bifurkation auf die Arbeiten Duvals über die Entstehung der Primitivrinne bei den Vögeln, welche mit der der Fische übereinstimmen. Hiermit läge kein Grund vor, den Bildungsmodus der Bifurkation für gewisse Doppelmissbildungen der Vögel anzunehmen und ihnen dadurch eine exceptionelle Stellung anzuweisen.

Die Anwendbarkeit der Radiationstheorie auf den Entstehungsmodus von Säugetierdoppelbildungen bespricht Hertwig nicht. Bekanntlich sind die verschiedenen Stadien der ersten Embryonalentwickelung bei Säugetieren noch nicht mit Bestimmtheit auf entsprechende Stadien anderer Wirbeltiere zurückzuführen. Besonders ist die der Radiationstheorie zu Grunde liegende Konkrescenzlehre auf die Bildung der Primitivachse der Säugetiere nicht ohne weiteres anwendbar. Letztere beginnt mit Bildung des Hensenschen Knotens in der Mitte des Schildes und wächst kaudalwärts aus.

Rücksichtlich der Bifurkationslehre sei auch der von Hertwig nicht berücksichtigte, im Jahre 1888 beschriebene Fall Gerlachs (15) erwähnt, welchem derselbe, da sich die Bifurkation im gefensterten Ei unter seinen Augen vollzog, die grösste Beweiskraft für die Richtigkeit seiner Theorie beimisst.

Abgesehen hiervon dürften entwickelungsgeschichtliche Bedenken gegen die Möglichkeit einer Bifurkation wenigstens nach Ausbildung der Primitivrinne, somit während des Auswachsens des Kopffortsatzes zur Chorda dorsalis nicht aufrecht zu halten sein. Bezüglich des Entwickelungsmodus dieses Organes, welcher bei Beurteilung einer Bifurkationsmöglichkeit lediglich in Betracht kommt, finden wir bei sehr entfernt stehenden Vertretern der Wirbeltierklasse vollständige Übereinstimmung. So giebt Rückert (9) bezüglich der Selachier an: „Die Anlage der Chorda beginnt wie die des

Mesoderms am hinteren Ende des unteren Keimblattes, um von hier aus nach vorne fortzuschreiten".

Ferner Bonnet (4) bezüglich der Wiederkäuer: „Vom kranialen Ende des Hensenschen Knotens aus beginnt dann die Bildung der Chordaanlage oder des Kopffortsatzes, der also auch beim Säuger wie bei den übrigen Amnioten aus dem kranialen Teil der verdickten Gastrulawand seinen Ursprung nimmt und nach vorwärts in den ursprünglich nur aus Ekto- und Entoblast bestehenden Bezirk des Schildes einwächst".

Abgesehen von der durch Bifurkation der ersten Achsenanlage entstehenden vorderen Verdoppelung der höheren Wirbeltiere teilt Gerlach die bislang bekannt gewordenen Fälle (monoarealer) Mehrfachbildungen unter Zugrundelegung der Radiationstheorie in vier Gruppen ein:

1. Die Primitivstreifen liegen nahe beisammen und einander parallel, oder divergieren kranialwärts.

Wie Hertwig die Möglichkeit dieses Falles aus den Beziehungen zwischen Urmund und Umwachsungsrand bei Vögeln erklärt, wurde vorhin angedeutet.

Die eventuell vorhandene kraniale Divergenz, sowie die meist sekundär eintretende kaudale Divergenz führt Gerlach auf beiderseitige Mesoblastentwickelung zurück. Überschreitet die Entfernung der beiden Chordaanlagen ein gewisses Maximum, die „Kopulationsnähe", nicht, so wird sich über denselben ein einziges Medullarrohr bilden (latent bleibende Duplizität, Hertwig); im anderen Falle kann sowohl vordere als hintere Duplizität, ja sogar ein „Monstrum a superiore et inferiore parte duplex" entstehen, oder endlich ein Doppelmonstrum mit vollständig doppeltem Achsenskelett.

Wir sehen an diesem Falle, dass Gerlach die Radiationstheorie mit der Verwachsungstheorie kombiniert. Verwachsen können jedoch nur die Komponenten der nach dem Gesetz der Radiation entstandenen Doppelbildungen, also monoareale, d. h. in einer Area opaca gelegene Zwillinge, und zwar nur so lange ein Amnion noch nicht gebildet ist. Das Gesetz der alten Verwachsungslehre „de l'affinité de soi pour soi" ist dank der radiären Anordnung der Komponenten irrelevant.

„Primär" nennt Gerlach die Vereinigung zweier Embryonalanlagen, d. i. bis zur Ausbildung der Medullarrinne; spätere Vereinigung der Embryonen wird als sekundär bezeichnet, sie führt im Gegensatz zur ersteren zu nur oberflächlicher Vereinigung mit vollständig doppeltem Achsenskelett.

2. Die beiden Primitivstreifen bilden einen rechten oder einen stumpfen Winkel.

Es wird alsbald primäre Verwachsung der Kopfanlagen und sekundäre der Brustregionen zustande kommen. Der normal gelagerte „Stamm-Embryo" wird dem abnorm gelagerten „accessorischen Embryo" gegenüber im Vorteil sein.

3. Die beiden Primitivstreifen bilden einen Winkel von 180° — Oppositionstellung.

In diesem Falle sind stets nur sekundäre Verwachsungen (der Angesichtsteile beobachtet worden.

Während die oben besprochene Spaltungstheorie von den Vertretern der epigenetischen Entwickelungslehre ausging, finden wir in Klaussners Werk (22), über die Mehrfachbildungen bei Wirbeltieren 1892, eine neue Spaltungstheorie verfochten auf Grund der Rouxschen Evolutionslehre (36). Diese neue Spaltungstheorie unterscheidet sich von der älteren wesentlich dadurch, dass die aus irgend welchen mechanischen Ursachen entstandenen Spalthälften der ersten Embryonalanlage sich nicht aus sich selbst, sondern durch Postgeneration aus dem Nachbarmaterial, ausgehend vom Spaltungsrand, ergänzt. Als Zeitpunkt des Spaltungsvorganges ist hierbei noch die späte Periode zulässig, in welcher die Keimblätter bereits aufgetreten sind. Als beweisend für diese Anschauung werden von Klaussner besonders solche Doppelmonstren bezeichnet, deren eine Komponente mangelhaft entwickelt ist.

Der letzterwähnte Fall Gerlachs wird auf unbemerkt gebliebene Läson bei Eröffnung des Eies zurückgeführt. Immerhin lässt Klaussner die Möglichkeit offen, dass Doppelbildungen, abgesehen von der Fission mit Postgeneration auch entstehen können „durch primäre Pluralität der Anlage“.

Hertwig (21) spricht sich entschieden gegen die Klaussnersche Spaltungstheorie aus, wie er ja auch den Rouxschen Resultaten über künstliche Hervorbringung halber Embryonen und Nachentwickelung der fehlenden Körperhälfte diametral gegenübersteht. Er ist vielmehr der Meinung, dass „schon im Keim auf sehr frühen Stadien die Bedingungen für zwei oder mehr Anlagen vorhanden sind“.

Ähnlich verhält sich Driesch (10). Seine Versuche an Echinus mikrotuberculatum ergaben, dass isolierte erste Furchungszellen sich als Halbbildungen furchen, aber ganze Individuen halber Grösse erzeugen. Hiermit ist für Driesch das Prinzip der organbildenden Keimbezirke widerlegt und dementsprechend tritt er bezüglich Genese von Doppelbildungen für Spaltung ohne Postgeneration (gleich Ahlfeld) ein. Er hält aber auch eine Verwachsungsmöglichkeit nicht für ausgeschlossen.

Die Klaussnersche Theorie hat den grossen Vorzug, dass sie die meisten Arten von Doppelbildung ungezwungen erklärt. Spaltungen in der Medianlinie der ersten Embryonalanlage, der schwächsten Partie der Keimhaut, sind an Embryonen der höheren Wirbeltiere leicht zu verursachen. Neben grob mechanischen Einwirkungen dürften wohl auch abnorme osmotische Verhältnisse zu berücksichtigen sein.

Ob bei der Asyntaxia medullaris, dem Offenbleiben des Urmundes

ebenfalls eine Ergänzung der nicht zur Verwachsung kommenden anderen Hälfte eintreten könne, dürfte man mit Hertwig sehr in Frage stellen.

Endlich sei noch der Auffassung O. Schultzes über die natürliche Genese der Doppelbildungen Erwähnung gethan. Seine, von mancher Seite missverstandenen Versuche über abnorme Gravitationswirkung an Froscheiern lassen ihm eine, der bereits von B. Schultze vor 40 Jahren ausgesprochenen Ansicht über die Genese der Doppelbildungen sehr nahe stehende Spaltungs- oder besser gesagt: Dicentricitäts-Theorie, aufstellen, nach welcher die Bildungen für eine Doppelbildung in der Teilung des unbefruchteten Keimmaterials, also des Eierstockeies in mehr oder weniger von einander unabhängigen Hälften bestehen. Leider geht Schultze auf die dynamisch oder morphologisch aufzufassende Dicentricität nicht näher ein.

Im Prinzip stammt diese Auffassung mit der Hertwigschen überein, wonach Doppelbildungen das Resultat der Sonderung der Teilprodukte eines Eies in mehrere sich in ihrer Entwickelung nicht mehr gegenseitig beeinflussende Teile sind.

Das Rouxsche Gesetz der doppelten Symetrie der Organanlage bei der Entstehung des Doppelmonstren scheint mir für die Schultze-Hertwigsche Auffassung unentbehrlicher zu sein, wie für die Roux-Klaussnersche.

In noch höherem Grade, als die an meroblastischen Eiern so günstige Forschungsobjekte besitzende Genese ist die Ätiologie der natürlichen Doppelbildungen ein vielumstrittenes Problem.

Während viele Forscher (Schultze, Dareste, Hertwig etc.) eine primäre Dualität des Eies voraussetzen, leiten andere (Ahlfeld, Gerlach) Doppelbildungen von vollständig normalen Eiern ab; wieder anderen scheinen beide Möglichkeiten zulässig, indem entweder nach dem Prinzip der Selbstdifferenzierung der Organe im ungefurchten Eie für die mehrfach auftretenden Körperteile auch eine entsprechende Verdoppelung des Keimmaterials vorauszusetzen ist, oder aber an der Keimhaut des normalen Eies Fission mit (Klaussner) oder ohne (Driesch) Postgeneration auftritt.

Nach Weismann kann die Teilung des Eies bedingt werden durch das plötzliche Anwachsen der Masse des Nukleus durch seine Kopulation mit dem Spermakerne (22) deren Produkte, wie Born (5) und Driesch (10) näher ausführten, nicht symetrisch sondern kongruent sind, so dass erst die zweite Teilung der ersten Furchung des normalen Eies entspricht.

Dass in erster Linie im Ei das disponierende Moment zur Entstehung von Doppelbildungen zu suchen sei, wird durch die Thatsache nahegelegt, dass bei manchen weiblichen Individuen eine Neigung zur Erzeugung von Mehrlingen besteht (1). Leider sind für die uniparen Haustiere ähnliche Beobachtungen nicht notiert und selbst für den Menschen fehlen nähere Angaben, ob bei wiederholt vorkommenden Geburten von Zwillingen dieselben in einem Chorion gelegen waren.

Die bei vorausgesetzter primärer Unität des Eies notwendige äussere Ursache, die nach einigen (Rauber, Hertwig) schon vor dem Furchungsprozesse auf das Ei einwirken müssen, nach anderen erst später zur Geltung kommen können, sind bereits von Gerlach (14) in thermische, chemische und mechanische eingeteilt worden.

Während letztere bei künstlicher Erzeugung von Doppelbildungen niederer Wirbeltiere eine hervorragende Rolle spielt — eine ungewollte Erschütterung eines Gefässes mit befruchteten Salmonideneiern kann zur Folge haben, dass sich die Mehrzahl der Eier zu Doppelmonstren entwickelt — sind sie für Säugetiere wegen der geschützten Lage des Eies vielseitig in Frage gezogen worden. Dagegen dürfte es thermischen und chemischen Einflüssen (Fiebertemperaturen, Sauerstoffmangel, Vergiftungen) zugängig sein und sind von Versuchen und anamnestischen Erhebungen in dieser Richtung Resultate zu erhoffen.

Als sekundäre Ursache wird von Hertwig die Polyspermie besonders hervorgehoben, ermöglicht durch vorausgegangene Läsion der Eier durch eines der vorgenannten Agentien oder durch Überreife. Abgesehen von den Misserfolgen, die Hertwig bei seinen experimentellen Untersuchungen in dieser Richtung selbst zu verzeichnen hatte, muss der Polyspermie eine prinzipielle Bedeutung für unsere Frage schon deshalb abgesprochen werden, weil ihr Vorkommen für viele Wirbeltierarten als normal nachgewiesen wurde, so durch Rückert für Selachier, durch Kupffer für Amphibien, durch Oppel für Reptilien.

Wahrscheinlich ist, dass, wie nach Hertwig (21), verschiedene Wege möglich scheinen, auf denen die ursprünglich einfache Anlage einer Eizelle auf zwei oder drei vermehrt wird, so auch verschiedene Ursachen diesen abnormen Entwickelungsgang bedingen können.

Zur Zeit sind wir nur in der Lage, bei Betrachtung der einzelnen Fälle von Säugetierdoppelbildungen die eventuelle Anwendbarkeit der an meroblastischen Eiern aufgestellten Theorien über die Genese der Doppelmonstren zu prüfen.

Die Klassifikation der so mannigfachen Formen in unserer Missbildungsgruppe dürfte sich nach Thoma — Lehrbuch für pathologische Anatomie — empfehlen.

I. Achsenorgane durchwegs verdoppelt:
   A. Vereinigung lediglich durch die Eihäute,
   B. Verwachsung der Körper.

II. Achsenorgan teilweise einfach:
   A. vordere Verdoppelung,
   B. hintere Verdoppelung,
   C. mittlere Verdoppelung,
   D. vordere und hintere Verdoppelung.

In sämtlichen Fällen können die Komponenten gleichmässig oder ungleichmässig entwickelt sein.

I. A. Eineiige Zwillinge, den höchsten Grad der Verdoppelung darstellend, sind charakterisiert durch ihre grosse Ähnlichkeit, die sich nicht selten auch auf Missbildungen bezieht. Die beiden in einem Eie aufgetretenen Embryonalanlagen waren weit genug von einander entfernt, beziehungsweise sind die Spalthälften der ursprünglich einfachen Anlage so weit auseinander gerückt, dass die Entwickelung sowohl der axialen wie der peripheren Organe ungehindert von statten gehen konnte. Die Lehre von der Entstehung identischer Zwillinge aus einer Embryonalanlage, einem Eikerne, wurde von Dönitz (11) der B. Schultzeschen Auffassung, wonach für eineiige Zwillinge ein Ei mit zwei Keimbläschen vorauszusetzen sei, gegenübergestellt. Dies dürfte nur insofern berechtigt erscheinen, als eineiige, von zwei Keimbläschen abstammende Zwillinge wegen der Benötigung zweier Spermafäden zu ihrer Befruchtung nicht identisch sein werden.

Gleichviel auf welche Weise sich zwei Keimanlagen in einem Eie bilden, sie werden von einer serösen Hülle umschlossen. Die sich unabhängig entwickelnden Amnionshöhlen sollen beim Menschen durch Aneinanderlagerung und Schwund der Scheidewand nachträglich konfluiren. Die ebenfalls von einander unabhängig entstehenden Allantoisanlagen werden sich der Innenwand der gemeinsamen serösen Hülle anlegen und bei ihrer gegenseitigen Berührung mit einander verwachsen und Gefässanastomosen bilden, die anfangs nur kapillärer Natur sind, später aber besonders die Arterien mit inbegreifen. Diese durch Thoma (42) eingehend behandelten Cirkulationsverhältnisse bedingen einen Wettbewerb beider Zwillinge um die günstigsten Ernährungsverhältnisse, wobei abgesehen von ungünstigeren Lageverhältnissen, die relative Herzkraft beider Embryonen ausschlaggebend ist.

Über gleichmässig entwickelte eineiige Zwillinge fehlen in der tierärztlichen Litteratur jegliche Angaben, sowohl bezüglich der Eihäute wie der Identität der Zwillinge. Es ist somit auf das Vorkommen dieser Zwillingsform bei unseren Haustieren nur aus den humanmedizinischen Mitteilungen, sowie aus der Häufigkeit von Doppelmissbildungen bei unseren Haustieren zu schliessen.

Der niederste Grad ungleicher Entwickelung eineiiger Zwillinge wird durch geringere Körpergrösse des einen Fötus dargestellt. Der stärker entwickelte Embryo, der auch einen grösseren Teil der Placenta beherrscht, zeigt dann meist, wie Küster (26) darlegt, Hydramnion infolge der durch den höheren Blutdruck vermehrten Nierensekretion.

Auch über diese Verhältnisse finden sich in der Veterinärlitteratur keinerlei Notizen.

Bemächtigt sich der stärkere Embryo der Blutbahn der ganzen gemeinsamen Placenta, mit anderen Worten, ist die Stromrichtung in den Gefässen der gesamten Placenta lediglich von der Herzaktion des einen Embryos ab-

hängig, so muss auch in den Körpergefässen des schwächeren Embryos Umkehr der Stromrichtung des Blutes eintreten. Das Herz wird ausser Funktion gesetzt und geht zu Grunde. Der ganze Embryo stirbt entweder frühzeitig ab, oder es entwickeln sich Teile desselben, durch den Nabelstrang mit der Placenta zusammenhängend zu Missbildungen der variabelsten Gestaltung, welche aber alle den Mangel des Herzens — Ahlfeld (2) wies in 14 Fällen dieser Missbildungsgruppe ein rudimentäres Herz nach — gemein haben und die deshalb als Acardiaci bezeichnet werden.

Der eben skizzierte Entstehungsmodus der Acardiaci wurde zuerst dargelegt von Claudius (7) (1859), nach dem er andeutungsweise schon 1852 von H. Meckel (28) und in bestimmter Weise von Hempel (20), Cazeau (6) (1853) und Hering (20) ausgesprochen wurde.

Nach Claudius stellen die Acardiaci eine scharfbegrenzte Gruppe von Missbildungen dar, welche stets nur mit einer gesunden Frucht verbunden als Zwillinge vorkommen, mit welcher sie gleiches Geschlecht haben. Bei Mangel des Herzens und stets vorhandenen Fissura sterni kommt nie der ganze Körper zur Entwickelung. Je mehr die hintere Körperhälfte ausgebildet ist, desto weniger ist es die vordere und umgekehrt. Dadurch zerfallen die Acardiaci in Acephali und Acormi. Die äussere Form wird meist durch starke Bindegewebswucherung verändert, welches zuweilen alle Hälften des Rumpfes ausfüllt und denselben so umwuchern kann, dass ein formloser Klumpen resultiert, der an einer Stelle eine Nabelschnur trägt. Hierdurch reiht sich den beiden erstgenannten Unterabteilungen der Acardiaci der Amorphus als dritte an.

In den meisten Fällen erscheint die Beckengegend als Centrum der Entwickelung. Eine oder zwei Hauptvenen längs der Wirbelsäule sind als Kardinalvenen zn betrachten. Das Blut gelangt durch die Nabelarterie in den Körper.

Im übrigen sind die Cirkulationsverhältnisse äusserst variabel. In einem von Rieck (35) beschriebenen Falle eines Acephalus bipes von der Ziege enthielt der Nabelstrang (wie normal) zwei Arterien und zwei Venen. Die rechte Nabelarterie gab einen Ast an den Darm ab, die Nabelvene bekam einen von dort. Linke Nabelarterie und Vene verzweigten sich zum Teil im Urogenitalapparat.

Die Venen erwiesen sich als klappenlos. Eine Beobachtung Riecks, welche, aus den Abbildungen menschlicher und tierischer Acardiaci zu schliessen, von allgemeiner Gültigkeit ist, betrifft den ungedrehten Verlauf der Nabelarterien. Rieck erachtet dieses Verhältnis als einen experimentellen Beweis dafür, dass die Spiralen des Nebelstranges durch die Herzaktion bedingt werden.

Was die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Formen der Acardiaci betrifft, so überwiegen beim Menschen weitaus die Acephali. Claudius (7) fand unter 112 Acardiaci, 89 Acephali, 18 Acormi und 5 Amorphi. Ähnliche

Verhältnisse scheinen auch bei den Säugetieren vorzuliegen. Die geburtshülfliches Eingreifen nicht erfordernden Missbildungen kommen nur in den seltensten Fällen zur Kenntnis des Tierarztes und somit bietet die Zahl der in der Litteratur verzeichneten Fälle durchaus keinen Massstab für die Häufigkeit im Vergleich zu anderen Missbildungsformen oder bezüglich einer bestimmten Tierart.

Nach einer Zusammenstellung Riecks (35) finden sich folgende Acephali biceps beschrieben:

Von Antoine (3)	1 Lamm	Von Gurlt (17, 18)	1 Rind, 8 Schafe, 1 Katze
„ Malacarne (27)	1 Lamm	„ Hering (20)	1 Lamm, 1 Ziege
„ Emmert (12)	1 Lamm	„ Guillebeau (16)	1 Lamm
„ Moreau (29)	1 Lamm	„ Rieck (35)	1 Ziege
„ Pratolongo (31)	1 Kalb		
„ Rudolphi (37)	1 Hirsch		
„ Cist (8)	1 Lamm		

ferner von Gurlt 1 Ziege als Acephalus unipes und 1 Ziege als Acephalus tripes.

Indem ich bezüglich eines Vergleiches der einzelnen Missbildungen nach Körperform, Zahl und Ausbildung der einzelnen Organe auf die Arbeit Riecks verweise, sei hier nur erwähnt, dass die Beckengegend den am besten entwickelten Körperteil darstellt, dass aber auch hier selten ein Knochen von normaler Form zu finden ist.

Die Darmbeine sind meist am besten ausgebildet. Die Sitzbeine fehlen häufig. Von den Extremitäten sind meist nur Ober- und Unterschenkelbeine annähernd normal. Die Muskulatur ist stets schlecht entwickelt und die einzelnen Muskeln sind undeutlich begrenzt. Das Nervensystem ist durchwegs höchst mangelhaft ausgebildet. Nur in einem Falle Gurlts und im Falle Guillebeaus war ein Teil des Rückenmarkes mit austretenden Nerven vorhanden.

In vielen Fällen liegt das Centralnervensystem ausserhalb der rudimentären Wirbelsäule. Im Falle Riecks fehlt es vollständig. Die Ausbildung des Intestinaltraktus ist sehr verschieden. Stets beginnt und endet derselbe blind. Häufig ist nur ein Stück Darmrohr vorhanden. Die Bauchhöhle ist entweder geschlossen oder offen. Ein Peritonealsack soll stets fehlen. Ist eine rudimentäre Brusthöhle vorhanden, so ist, wie bereits Claudius hervorhebt, stets Fissura sterni zu beobachten. Auf den Mangel der Nieren oder auf die Unwegsamkeit der Harnwege ist die ödematöse Schwellung des Bindegewebes zurückzuführen.

Zum Schlusse sei noch auf eine Arbeit von Panum hingewiesen welche mit Hülfe der Acardiaci den Fragen über Entwickelung, Wachstum und Ernährung der Gewebe näher zu treten suchte. Ähnlichen entwickelungsgeschichtlichen Motiven verdanken wir eine Arbeit Raubers (34) auf deren „Geschichtlichen Überblick“ besonders aufmerksam gemacht sei.

Acormi, oder wie Gurlt 1(7) sie nennt, Pseudacormi, da mit dem Kopfe stets noch rudimentäre Teile des Rumpfes verbunden sind, finden sich in der tierärztlichen Litteratur der beiden letzten Decennien nicht verzeichnet. Gurlt erwähnt 5 Fälle vom Rind, sämtliche als Zwillinge zu normalen Kälbern geboren.

Die Missbildung unterscheidet sich vom Amorphus globosus meist nur dadurch, dass an einer haarlosen Stelle eine kleine Öffnung sich befindet, aus welcher eine kleine Zunge hervorsieht, ferner durch die grössere Zahl der Knochen. Gehirn und Sinnesorgane fehlen. Ein kleines Stück Darmrohr steht durch Blutgefässe mit den Eihäuten in Verbindung. In einem Falle waren auch verwachsene Halswirbel vorhanden.

Zur Gruppe der Acormi darf wohl auch eine Missbildung, welche ich (41) im verflossenen Jahre zu untersuchen Gelegenheit hatte, gerechnet werden. Sie betrifft einen Chorionparasit eines 8 Monat alten Pferdefötus. Unmittelbar neben der Ausbreitung der Nabelstranggefässe auf dem Chorion ist mit letzterem durch einen 28 cm langen gefässhaltigen Faden ein kugeliger Körper von 6 cm Durchmesser verbunden, dessen rigide unbehaarte Wandung eingelagerte Knochenplatten aufweist, die nach Form und Lagerung als Knochen des Gehirnschädels zu erachten sind. Bei Eröffnung fand sich eine, erweichter Gehirnsubstanz gleichende Masse vor, die von einem Netzwerk feiner Gefässe durchsetzt war und bei mikroskopischer Untersuchung zahlreiche Cholestearinkrystalle aufwies.

Als Amorphi werden die niedersten Entwickelungsstufen der Acardiaci bezeichnet. Eine scharfe Abgrenzung von den vorhergehenden Formen ist schwer durchzuführen. Hauptsächlich dürfte der Mangel an äusserer Gliederung der meist rundlichen Gebilde für die Bezeichnung Amorphus, Amorphus globosus massgebend sein. Andererseits wird durch die allgemeine Bezeichnung „Mole“, welche sowohl für Gebilde, die aus einem ein- oder zweieiigem Zwillingskeime hervorgegangen sind, wie für Produkte krankhafter Entartung der Eihäute eines Fötus gebraucht werden, die Schwierigkeit einer diesbezüglichen Trennung umgangen.

Auch hydropische Früchte, sog. Mondkälber, werden als Molen bezeichnet, was bereits Frank in seiner tierärztlichen Geburtshülfe tadelt. Es ist dies wohl auf die Bezeichnung ähnlicher menschlicher Missbildungen als Mylacephalen — vid. Förster (29) — zurückzuführen.

Bezüglich der Eihautmolen sei auf Virchows: „Krankhafte Geschwülste Bd. I“ sowie auf eine Arbeit von Kitt (25) hingewiesen.

Aus einer Beschreibung einer Blasenmole beim Rinde von Rupprecht (38) entnehmen wir, dass das linke Chorionhorn der 90 (statt 7) Pfund schweren Eihäute eines normal geborenen Kalbes blasen- und blumenkohlartige Wucherungen — eine Blasenmole — Myxoma placentae multiplex — aufwies. Dem oberen Ende dieser Geschwulst sass eine billardkugelgrosse Dermoidcyste auf. Rupprecht hielt letztere als über die Peripherie des

Embryonalbezirkes hinaus verschlagenen Ektodermkeim — allantoides Teratom nach Klebs (23) — für das Primäre und die durch dessen Reiz bedingte Hyperplasie der angrenzenden Eihäute für das Sekundäre. — Vielleicht dürfte auch an ein Schistosoma reflexum eines Amorphus gedacht werden.

Kitt (25) lässt es bezüglich seiner Mola vilosa vom Rind unentschieden, ob es sich um ein Stück Chorion des geborenen normalen Kalbes oder um Zwillingsföten handle, von welchen der eine zu Grunde ging und sein Chorion eine Mole lieferte. In letzterem Falle hätten wir zu entscheiden, ob es sich um eine Zwillings- oder Mehrfachbildung im Sinne Klaussners (22) handelte.

Zwei von Vachetta (43) beschriebene Blasenmolen vom Rind, mit Flüssigkeit gefüllte Blasen ohne Spur eines Embryos, welche sich neben den Eihäuten des normalen Fötus vorfanden, ohne mit ihnen verwachsen zu sein, dürften auf frühzeitig abgestorbene nicht eineiige Zwillingsföten zurückzuführen sein, welche Bildungen somit ebensowenig in den Rahmen unserer Betrachtungen fallen, wie die als Molen bezeichneten selbständigen Eihauterkrankungen und Eihautresiduen von Abortivfrüchten.

Es fehlt uns somit ein Fall von Amorphus cysticus (vergl. Kitt [25]), das ist ein bis auf die Eihäute unentwickelter resp. zurückgebildeter eineiiger Zwillingsembryo in der tierärztlichen Litteratur.

Walley (44) beschreibt als „Mole" ein behaartes, ovoides, ein Pfund schweres Monstrum ohne Knochenbildung, welches mit einem verdickten hydropischen Teil der Placenta in Verbindung stand und von einem gesunden Kalbe geboren wurde.

Dieser Fall dürfte den 15 von Gurlt zusammengestellten Fällen von Amorphus globosus (bis auf einen Fall von der Ziege sämtliche vom Rind) an die Seite zu stellen sein. Gurlt (17 und 18) beschreibt sie als aus Haut und fetthaltigem Bindegewebe bestehenden, an einer Nabelschnur hängenden Klumpen; Knorpel- und Knochenfragmente befinden sich bisweilen im Innern. In einem Falle beherbergte der Amorphus eine kleine Milz und einen einfachen Sack, an dessen Schleimhaut alle vier Abteilungen des Wiederkäuermagens erkennbar waren.

Autorenregister.

(Die fettgedruckten Ziffern beziehen sich auf die Litteraturverzeichnisse.)

C.

D.

G.

I.

J.

L.

N.

Sachregister.

A.

B.

D.

E.

F.

G.

H.

L.

M.

N.

P.

R.

T.

U.

V.

W.

Z.





